

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Danicopan (Voydeya[®])

Alexion Pharma Germany GmbH

Modul 4A

*Zur Behandlung einer residualen hämolytischen Anämie
bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit
paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH) als
Zusatztherapie zu Ravulizumab oder Eculizumab*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	9
Abkürzungsverzeichnis	12
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	16
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	17
4.2 Methodik.....	27
4.2.1 Fragestellung.....	27
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	29
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	31
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	31
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	31
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	32
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	34
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	35
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	35
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	37
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	37
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	38
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	57
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	59
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	59
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	62
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	64
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	64
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	64
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	64
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	66
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	68
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	69
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	70
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	71
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	71
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	88
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	90
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT.....	91
4.3.1.3.1.1 Endpunktkategorie: Mortalität – RCT.....	95
4.3.1.3.1.2 Endpunktkategorie: Morbidität – RCT.....	97

4.3.1.3.1.3	Endpunktkategorie: Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT	164
4.3.1.3.1.4	Endpunktkategorie: Sicherheit – RCT	178
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT	198
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	230
4.3.2	Weitere Unterlagen	232
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	232
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	232
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche	232
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	233
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	233
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	236
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT	236
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	236
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	236
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien	237
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	238
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	238
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	239
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	240
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen	240
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	240
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	241
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	241
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	242
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	242
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen	242
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	243
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	243
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß	245
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	266
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	267
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	267
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	267
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	267
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	267
4.6	Referenzliste	269
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		278
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken		281

Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	283
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....	284
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	294
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	313

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Zusammenfassung der Ergebnisse zu Woche 12 und des Zusatznutzens für die Studie ALPHA zum Datenschnitt vom 31.03.2023	20
Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche von RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	29
Tabelle 4-3: Übersicht zu den Datenschnitten in der ALPHA-Studie	55
Tabelle 4-4: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	65
Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	65
Tabelle 4-6: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	69
Tabelle 4-7: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	70
Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	71
Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	72
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	75
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT ALPHA mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum Zeitpunkt des 3. Datenschnittes	77
Tabelle 4-12: Patientenverteilung in der Studie ALPHA zum Zeitpunkt des 3. Datenschnittes	85
Tabelle 4-13: Behandlungs- und Beobachtungsdauern in der Studie ALPHA	86
Tabelle 4-14: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	88
Tabelle 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	90
Tabelle 4-16: Operationalisierung des Endpunkts „Gesamt mortalität“	95
Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesamt mortalität“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	95
Tabelle 4-18: Operationalisierung des Endpunkts „Hämoglobinwert-assoziierte Endpunkte“	97
Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die „Hämoglobinwert-assoziierten Endpunkte“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	99
Tabelle 4-20: Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung des Hämoglobinwertes gegenüber Baseline“ bis Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	101

Tabelle 4-21: Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem Anstieg des Hämoglobinwertes von ≥ 2 g/dl bei gleichzeitigem Fehlen von Transfusionen“ bis Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	104
Tabelle 4-22: Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen und Patienten mit Hämoglobin-Normalisierung“ bis Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	105
Tabelle 4-23: Operationalisierung des Endpunkts „Transfusionsvermeidung und -bedarf“ .	107
Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Transfusionsvermeidung und -bedarf“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	109
Tabelle 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt „Transfusionsvermeidung“ bis Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	110
Tabelle 4-26: Ergebnisse für den Endpunkt „Transfundierte Erythrozyteneinheiten und Transfusionsfälle“ bis Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	112
Tabelle 4-27: Operationalisierung des Endpunkts „Veränderung des LDH-Wertes“.....	114
Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Veränderung des LDH-Wertes“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	115
Tabelle 4-29: Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung des LDH-Wertes“ bis Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	117
Tabelle 4-30: Operationalisierung des Endpunkts „Veränderung der absoluten Retikulozytenzahl“	120
Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die „Veränderung der absoluten Retikulozytenzahl“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	121
Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung der absoluten Retikulozytenzahl“ bis Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	123
Tabelle 4-33: Operationalisierung des Endpunkts „FACIT-Fatigue-Skala“.....	126
Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „FACIT-Fatigue-Skala“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	127
Tabelle 4-35: Rücklaufquoten für den Fragebogen „FACIT-Fatigue-Skala“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	128
Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt „FACIT-Fatigue-Skala“ bis Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	129
Tabelle 4-37: Operationalisierung des Endpunkts „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30“	132
Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	134
Tabelle 4-39: Rücklaufquoten für Fragebogen EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	135
Tabelle 4-40: Ergebnisse für Endpunkt „Symptomatik anhand der Items des EORTC QLQ-C30“ – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Veränderung der Symptomskalen im Vergleich zu Baseline bis Woche 12 (mFAS)	136

Tabelle 4-41: Operationalisierung des Endpunkts „Allgemeiner Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS“	151
Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Allgemeiner Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	152
Tabelle 4-43: Rücklaufquoten für die „EQ-5D VAS“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	153
Tabelle 4-44: Ergebnisse für Endpunkt „Allgemeiner Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS“ – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Veränderung des Gesundheitszustands im Vergleich zu Baseline bis Woche 12 (mFAS).....	154
Tabelle 4-45: Operationalisierung des Endpunkts „WPAI:ANS“	157
Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „WPAI:ANS“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	158
Tabelle 4-47: Rücklaufquoten für „WPAI:ANS“- aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	159
Tabelle 4-48: Ergebnisse für Endpunkt „WPAI:ANS – Frage 6“ – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – bis Woche 12 (mFAS)	161
Tabelle 4-49: Operationalisierung des Endpunkts „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30“	164
Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	166
Tabelle 4-51: Ergebnisse für Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30“ – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Veränderung des Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen im Vergleich zu Baseline bis Woche 12 (mFAS).....	167
Tabelle 4-52: Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse“	178
Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	180
Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt „Jegliche UE“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS)	181
Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt „Nicht schwere UE“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS)	184
Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwere UE“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS)	185
Tabelle 4-57: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende UE“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS)	187
Tabelle 4-58: Ergebnisse für den Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund UE“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SAS	188
Tabelle 4-59: Ergebnisse für Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund UE nach SOC und PT“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS).....	188

Tabelle 4-60: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS)	190
Tabelle 4-61: Operationalisierung des Endpunkts „Hospitalisierung“	193
Tabelle 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Hospitalisierung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	194
Tabelle 4-63: Rücklaufquoten für den Fragebogen „HRU“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	195
Tabelle 4-64: Ergebnisse für den Endpunkt „Hospitalisierung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mFAS)	196
Tabelle 4-65 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen in der Studie ALPHA	199
Tabelle 4-66: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für Studie ALPHA	201
Tabelle 4-67: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „ Veränderung der absoluten Retikulozytenzahl “ bis Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	206
Tabelle 4-68: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „ Veränderung des FACIT-Fatigue-Scores gegenüber Baseline “ bis Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	208
Tabelle 4-69: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „ Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 “ bis Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	211
Tabelle 4-70: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „ Allgemeiner Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS “ bis Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	219
Tabelle 4-71: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „ Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 “ bis Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	221
Tabelle 4-72: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „ Jegliche unerwünschte Ereignisse (UE) “ bis Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	228
Tabelle 4-73: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „ Nicht schwere unerwünschte Ereignisse (UE) “ bis Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	229
Tabelle 4-74: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	233
Tabelle 4-75: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	233
Tabelle 4-76: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	234
Tabelle 4-77: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	234
Tabelle 4-78: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	235

Tabelle 4-79: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	237
Tabelle 4-80: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	238
Tabelle 4-81: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	238
Tabelle 4-82: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	239
Tabelle 4-83: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	241
Tabelle 4-84: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	242
Tabelle 4-85: Zusammenfassung der Ergebnisse zu Woche 12 und des Zusatznutzens für die Studie ALPHA zum Datenschnitt vom 31.03.2023	263
Tabelle 4-86: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	266
Tabelle 4-87 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ALPHA.....	294
Tabelle 4-88 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ALPHA	314

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	67
Abbildung 4-2: Schema der Studie ALPHA	81
Abbildung 4-3: Mittlere Veränderung der Hämoglobinwerte gegenüber Baseline (LS-Mean \pm SE) während der kontrollierten Behandlungsphase 1	102
Abbildung 4-4: Darstellung der Hämoglobinwerte bis Woche 72. Nach Ende der Behandlungsphase 1 zu Woche 12 erfolgte der Wechsel von Patientinnen und Patienten, die Placebo + C5-Inhibitor erhielten, zu Danicopan + C5-Inhibitor.....	103
Abbildung 4-5: Mittlere Veränderung der LDH-Werte gegenüber Baseline (LS-Mean \pm SE) während der kontrollierten Behandlungsphase 1	118
Abbildung 4-6: Darstellung der LDH-Werte bis Woche 72. Nach Ende der Behandlungsphase 1 zu Woche 12 erfolgte der Wechsel von Patientinnen und Patienten, die Placebo + C5-Inhibitor erhielten, zu Danicopan + C5-Inhibitor.....	119
Abbildung 4-7: Mittlere Veränderung der Retikulozytenzahl gegenüber Baseline (LS-Mean \pm SE) während der kontrollierten Behandlungsphase 1	124
Abbildung 4-8: Darstellung der mittleren Retikulozytenzahl bis Woche 72. Nach Ende der Behandlungsphase 1 zu Woche 12 erfolgte der Wechsel von Patientinnen und Patienten, die Placebo + C5-Inhibitor erhielten, zu Danicopan + C5-Inhibitor.....	125
Abbildung 4-9: Mittlere Veränderung des FACIT-Fatigue Scores gegenüber Baseline (LS-Mean \pm SE) während der kontrollierten Behandlungsphase 1.....	130
Abbildung 4-10: Darstellung des FACIT-Fatigue Scores bis Woche 72. Nach Ende der Behandlungsphase 1 zu Woche 12 erfolgte der Wechsel von Patientinnen und Patienten, die Placebo + C5-Inhibitor erhielten, zu Danicopan + C5-Inhibitor.....	131
Abbildung 4-11: Mittlere Veränderung der Symptomskala Fatigue gegenüber Baseline bis Woche 12 (LS-Mean \pm SE) während der kontrollierten Behandlungsphase 1	141
Abbildung 4-12: Mittlere Veränderung der Symptomskala Fatigue während 72 Wochen gegenüber Baseline (LS-Mean \pm SE) während der kontrollierten Behandlungsphase 1	141
Abbildung 4-13: Mittlere Veränderung der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen gegenüber Baseline bis Woche 12 (LS-Mean \pm SE) während der kontrollierten Behandlungsphase 1.....	142
Abbildung 4-14: Mittlere Veränderung der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen während 72 Wochen gegenüber Baseline (LS-Mean \pm SE) während der kontrollierten Behandlungsphase 1	142
Abbildung 4-15: Mittlere Veränderung der Symptomskala Schmerz gegenüber Baseline bis Woche 12 (LS-Mean \pm SE) während der kontrollierten Behandlungsphase 1.....	143
Abbildung 4-16: Mittlere Veränderung der Symptomskala Schmerz während 72 Wochen gegenüber Baseline (LS-Mean \pm SE) während der kontrollierten Behandlungsphase 1	143
Abbildung 4-17: Mittlere Veränderung der Symptomskala Dyspnoe gegenüber Baseline bis Woche 12 (LS-Mean \pm SE) während der kontrollierten Behandlungsphase 1.....	144

Abbildung 4-18: Mittlere Veränderung der Symptomskala Dyspnoe während 72 Wochen gegenüber Baseline (LS-Mean \pm SE) während der kontrollierten Behandlungsphase 1.	144
Abbildung 4-19: Mittlere Veränderung der Symptomskala Schlaflosigkeit gegenüber Baseline bis Woche 12 (LS-Mean \pm SE) während der kontrollierten Behandlungsphase 1..	145
Abbildung 4-20: Mittlere Veränderung der Symptomskala Schlaflosigkeit während 72 Wochen gegenüber Baseline (LS-Mean \pm SE) während der kontrollierten Behandlungsphase 1.....	145
Abbildung 4-21: Mittlere Veränderung der Symptomskala Appetitverlust gegenüber Baseline bis Woche 12 (LS-Mean \pm SE) während der kontrollierten Behandlungsphase 1..	146
Abbildung 4-22: Mittlere Veränderung der Symptomskala Appetitverlust während 72 Wochen gegenüber Baseline (LS-Mean \pm SE) während der kontrollierten Behandlungsphase 1.....	146
Abbildung 4-23: Mittlere Veränderung der Symptomskala Obstipation gegenüber Baseline bis Woche 12 (LS-Mean \pm SE) während der kontrollierten Behandlungsphase 1..	147
Abbildung 4-24: Mittlere Veränderung der Symptomskala Obstipation während 72 Wochen gegenüber Baseline (LS-Mean \pm SE) während der kontrollierten Behandlungsphase 1.....	147
Abbildung 4-25: Mittlere Veränderung der Symptomskala Diarrhö gegenüber Baseline bis Woche 12 (LS-Mean \pm SE) während der kontrollierten Behandlungsphase 1.....	148
Abbildung 4-26: Mittlere Veränderung der Symptomskala Diarrhö während 72 Wochen gegenüber Baseline (LS-Mean \pm SE) während der kontrollierten Behandlungsphase 1.	148
Abbildung 4-27: Mittlere Veränderung der Symptomskala Finanzielle Schwierigkeiten gegenüber Baseline bis Woche 12 (LS-Mean \pm SE) während der kontrollierten Behandlungsphase 1.....	149
Abbildung 4-28: Mittlere Veränderung der Symptomskala Finanzielle Schwierigkeiten während 72 Wochen gegenüber Baseline (LS-Mean \pm SE) während der kontrollierten Behandlungsphase 1.....	149
Abbildung 4-29: Mittlere Veränderung des Gesundheitszustandes anhand der EQ-5D VAS gegenüber Baseline (LS-Mean \pm SE) während der kontrollierten Behandlungsphase 1.....	155
Abbildung 4-30: Darstellung des Gesundheitszustandes anhand der EQ-5D VAS bis Woche 72. Nach Ende der Behandlungsphase 1 zu Woche 12 erfolgte der Wechsel von Patientinnen und Patienten, die Placebo + C5-Inhibitor erhielten, zu Danicopan + C5-Inhibitor.....	155
Abbildung 4-31: Mittlere Veränderung der Auswirkung der Anämiesymptome auf normale tägliche Aktivitäten anhand des WPAI:ANS – Frage 6 gegenüber Baseline (LS-Mean \pm SE) während der kontrollierten Behandlungsphase 1.....	162
Abbildung 4-32: Darstellung der Auswirkung der Anämiesymptome auf normale tägliche Aktivitäten anhand des WPAI:ANS – Frage 6 bis Woche 72. Nach Ende der Behandlungsphase 1 zu Woche 12 erfolgte der Wechsel von Patientinnen und Patienten, die Placebo + C5-Inhibitor erhielten, zu Danicopan + C5-Inhibitor.....	163

Abbildung 4-33: Mittlere Veränderung der Funktionsskala Globaler Gesundheitsstaus gegenüber Baseline bis Woche 12 (LS-Mean \pm SE) während der kontrollierten Behandlungsphase 1.....	171
Abbildung 4-34: Darstellung der Scores der Funktionsskala Globaler Gesundheitsstatus bis Woche 72. Nach Ende der Behandlungsphase 1 zu Woche 12 erfolgte der Wechsel von Patientinnen und Patienten, die Placebo + C5-Inhibitor erhielten, zu Danicopan + C5-Inhibitor.....	171
Abbildung 4-35: Mittlere Veränderung der Funktionsskala Körperliche Funktion gegenüber Baseline bis Woche 12 (LS-Mean \pm SE) während der kontrollierten Behandlungsphase 1.....	172
Abbildung 4-36: Darstellung der Scores der Funktionsskala Körperliche Funktion bis Woche 72. Nach Ende der Behandlungsphase 1 zu Woche 12 erfolgte der Wechsel von Patientinnen und Patienten, die Placebo + C5-Inhibitor erhielten, zu Danicopan + C5-Inhibitor.....	172
Abbildung 4-37: Mittlere Veränderung der Funktionsskala Rollenfunktion gegenüber Baseline bis Woche 12 (LS-Mean \pm SE) während der kontrollierten Behandlungsphase 1..	173
Abbildung 4-38: Darstellung der Scores der Funktionsskala Rollenfunktion bis Woche 72. Nach Ende der Behandlungsphase 1 zu Woche 12 erfolgte der Wechsel von Patientinnen und Patienten, die Placebo + C5-Inhibitor erhielten, zu Danicopan + C5-Inhibitor.....	173
Abbildung 4-39: Mittlere Veränderung der Funktionsskala Emotionale Funktion gegenüber Baseline bis Woche 12 (LS-Mean \pm SE) während der kontrollierten Behandlungsphase 1.....	174
Abbildung 4-40: Darstellung der Scores der Funktionsskala Emotionale Funktion bis Woche 72. Nach Ende der Behandlungsphase 1 zu Woche 12 erfolgte der Wechsel von Patientinnen und Patienten, die Placebo + C5-Inhibitor erhielten, zu Danicopan + C5-Inhibitor.....	174
Abbildung 4-41: Mittlere Veränderung der Funktionsskala Kognitive Funktion gegenüber Baseline bis Woche 12 (LS-Mean \pm SE) während der kontrollierten Behandlungsphase 1.....	175
Abbildung 4-42: Darstellung der Scores der Funktionsskala Kognitive Funktion bis Woche 72. Nach Ende der Behandlungsphase 1 zu Woche 12 erfolgte der Wechsel von Patientinnen und Patienten, die Placebo + C5-Inhibitor erhielten, zu Danicopan + C5-Inhibitor.....	175
Abbildung 4-43: Mittlere Veränderung der Funktionsskala Soziale Funktion gegenüber Baseline bis Woche 12 (LS-Mean \pm SE) während der kontrollierten Behandlungsphase 1..	176
Abbildung 4-44: Darstellung der Scores der Funktionsskala Soziale Funktion bis Woche 72. Nach Ende der Behandlungsphase 1 zu Woche 12 erfolgte der Wechsel von Patientinnen und Patienten, die Placebo + C5-Inhibitor erhielten, zu Danicopan + C5-Inhibitor.....	176
Abbildung 4-45: Flussdiagramm des Patientenflusses in der Studie ALPHA, Datenschnitt vom 31.03.2023.....	312

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADAs	Antidrug Antibodies
AESI	Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (Adverse Event of Special Interest)
ALT	Alanine Aminotransferase
AMIce	Arzneimittel-Informationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANC	Absolute Neutrophilenzahl
ANCOVA	Analysis of Covariance
anti-HBc	Hepatitis B Kernantikörper (Antibody to hepatitis B core antigen)
anti-HBs	Hepatitis B Oberflächenantikörper (Hepatitis B surface antibody)
AST	Aspartate Transaminase
AWG	Anwendungsgebiet
BMI	Body-Mass-Index
CENTRAL	Cochrane Central Register of Controlled Trials
COMP	Committee for Orphan Medicinal Products
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CSP	Klinisches Studienprotokoll (Clinical study protocol)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DAN	Danicopan
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e. V.
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DMC	Datenüberwachungsausschuss (Data Monitoring Committee)
eCRF	Elektronisches Fallberichtsformular (electronic Case Report Form)
ecu	Eculizumab
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (Estimated Glomerular Filtration Rate)
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency
EMBASE	Excerpta Medica dataBASE
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life Questionnaire-Core 30 Scale

Abkürzung	Bedeutung
EQ-5D VAS	European Quality of Life Five-Domain Visual Analogue Scale
EQ-5D-3L	European Quality of Life Five-Domain 3-Level Scale
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
EVH	Extravasale Hämolyse
F/U	Follow up
FACIT	Funktionelle Beurteilung der Therapie chronischer Krankheiten (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy)
FAS	Full Analysis Set
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
Hb	Hämoglobin
HBsAg	Hepatitis-B-Oberflächenantigen
HBV	Hepatitis-B-Virus
Hb-Wert	Hämoglobinwert
HCV	Hepatitis-C-Virusinfektion
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HRU	Inanspruchnahme von Ressourcen des Gesundheitswesens (Healthcare Resource Utilization)
HSZT	Hämatopoetische Stammzelltransplantation
IA	Interimsanalyse
ICF	Formular zur Einwilligung nach Aufklärung (Informed Consent Form)
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
INR	Internationales normiertes Verhältnis (International Normalized Ratio)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRB	Institutionelles Prüfungsgremium (Institutional Review Board)
IRT	Interaktives Antwortsystem (Interactive Response Technology)
ITT	Intent-to-treat
IVH	Intravasale Hämolyse
KI	Konfidenzintervall
LDH	Laktatdehydrogenase
LS	Least square
LTE	Langzeittherapie (Long-term Extension)

Abkürzung	Bedeutung
MCID	Minimal clinically important difference
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
mFAS	Modified Full Analysis Set
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
MW	Mittelwert
n.b.	Nicht berechenbar
n.d.	Nicht durchgeführt
NCI	National Cancer Institute
NO	Stickstoffmonoxid
ODD	Orphan Drug Designation
OR	Odds Ratio
PBO	Placebo
PD	Pharmakodynamik
PK	Pharmakokinetik
PNH	Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria)
PT	Preferred Terms
QoL	Gesundheitsbezogene Lebensqualität
rav	Ravulizumab
RBC-Einheit	Red Blood Cell Einheit (Erythrozytenkonzentrat)
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RD	Risikodifferenz
RR	Relatives Risiko
SAP	Statistical Analysis Plan
SARS-CoV-2	Severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2
SAS	Safety Analysis Set
SD	Standardabweichung
SE	Standardfehler
SG	Subgruppe
SGB	Sozialgesetzbuch

Abkürzung	Bedeutung
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class)
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
SVR	Anhaltendes virologisches Ansprechen (Sustained virologic response)
TEAE	Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse (Treatment-Emergent Adverse Events)
tid	3-mal am Tag (3 times daily)
TP	Behandlungsphase (Treatment period)
TP1	Behandlungsphase 1 (Treatment period 1)
TP2	Behandlungsphase 2 (Treatment period 2)
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Upper limit of normal
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organization
WPAI:ANS	Work Productivity and Activity Impairment: Anemic Symptoms
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Die Fragestellung des vorliegenden Dossiers betrifft die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens des neuen oralen Faktor D-Inhibitors Danicopan (Voydeya®) als Zusatztherapie zu Ravulizumab oder Eculizumab zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die eine residuale hämolytische Anämie aufgrund einer klinisch signifikanten extravasalen Hämolyse (EVH) haben.

Danicopan wurde am 19.04.2024 seitens der Europäischen Kommission zugelassen und mit Bestätigung der Orphan Drug Designation (ODD) durch das Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) eingestuft. Infolgedessen gilt der medizinische Zusatznutzen von Danicopan nach § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen bzw. Zusatznutzen müssen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) nicht vorgelegt werden. Die Bewertung des Zusatznutzens von Danicopan erfolgt daher auf Basis der internationalen, multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Phase III-Studie ALPHA (ALXN2040-PNH-301), in welcher Danicopan als Zusatztherapie zu Ravulizumab oder Eculizumab mit Placebo in Kombination mit Ravulizumab oder Eculizumab verglichen wurde.

Datenquellen

Zur Identifizierung möglicher relevanter randomisierter kontrollierter Studien (Randomized Controlled Trials, RCT) und Publikationen zur Bewertung des medizinischen Nutzen und Zusatznutzens wurden systematische Recherchen in den bibliographischen Datenbanken Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) und Excerpta Medica dataBASE (EMBASE) sowie Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken (ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register [EU-CTR], Suchportal der WHO International Clinical Trials Registry Platform Search Portal [ICTRP], Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency [EMA] und Arzneimittel-Informationssystem [AMIce]) durchgeführt. Zudem wurde die Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) nach zusätzlichen Informationen zu identifizierten relevanten Studien durchsucht.

Im Rahmen der systematischen Studiensuche konnte zur Beantwortung der vorliegenden Fragestellung die RCT ALPHA identifiziert werden. Diese wird nachfolgend für die Darstellung des Zusatznutzens herangezogen.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die Ein- und Ausschlusskriterien zur Berücksichtigung von Evidenzquellen aus der bibliographischen Literatur- und Registerrecherche im Rahmen der Nutzenbewertung sind in Tabelle 4-2 dargestellt.

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

Die Aussagekraft der in diesem Nutzendossier vorgelegten Nachweise wurde bewertet, indem die Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene sowie für jeden einzelnen patientenrelevanten Endpunkt beschrieben wurden. Dabei basieren die jeweiligen Angaben auf den klinischen Studienunterlagen der Studie ALPHA.

Für die Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene wurden unter anderem Aspekte der Studienmethodik, die Erzeugung der Randomisierungssequenz, die Verdeckung der Gruppenzuteilung und die Verblindung von Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmern sowie behandelnden Personen, Verzerrungen bei der Berichterstattung und das Vorhandensein sonstiger potenziell verzerrender Aspekte berücksichtigt.

Bei der Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene wurden Aspekte zur Verblindung der Endpunkterheberinnen und Endpunkterheber, zur Analyse der Daten, zur Umsetzung des Intent to Treat-Prinzips (ITT), der Berichterstattung und andere potenziell verzerrende Aspekte berücksichtigt. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wurde für jeden Endpunkt einzeln bewertet (siehe Anhang 4-F). Dabei wurde das Verzerrungspotenzial als „niedrig“ eingestuft, wenn keine Anhaltspunkte für eine Verzerrung vorlagen.

Die Charakteristika der Zulassungsstudie ALPHA wurden anhand der Items 2b bis 14b des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statements (inkl. Flow-Chart) unter Berücksichtigung des Studienziels, der Methodik und der Ergebnisdarstellung dargestellt (siehe Anhang 4-E).

Die Studie ALPHA umfasst patientenrelevante Endpunkte der Dimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit (siehe dazu auch Abschnitt 4.2.5.2). Neben der Beurteilung der patientenrelevanten Endpunkte erfolgte eine Bewertung aller Endpunkte für die a priori definierten Subgruppen (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Danicopan als Zusatztherapie zu Ravulizumab oder Eculizumab zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit PNH, die eine residuale hämolytische Anämie aufgrund einer EVH haben, wird die zulassungs begründende internationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase III-Studie ALPHA herangezogen, in welcher Danicopan als Zusatztherapie zu Ravulizumab oder Eculizumab (C5-Inhibitor) mit Placebo in Kombination mit einem C5-Inhibitor verglichen wird. Das Studiendesign besteht aus einer verblindeten 12-wöchigen Behandlungsphase (Treatment Period (TP)1), gefolgt von weiteren 12 Behandlungswochen (TP2), zu welchen alle Patientinnen und Patienten aus dem Placebo-Studienarm ebenfalls Danicopan erhielten. Anschließend waren zwei Long-term Extension (LTE) Phasen vorgesehen, welche beide ein Jahr andauern, wobei die zweite LTE-Phase optional war.

Die hier präsentierten Ergebnisse basieren auf dem 3. Datenschnitt vom 31. März 2023, zu welchem **alle** in die Studie randomisierten Patientinnen und Patienten die Behandlungswoche 24 erreicht und damit die randomisierte TP1 und unverblindete TP2 abgeschlossen haben. Der Fokus der Nutzenbewertung liegt in der Ergebnisdarstellung der randomisierten, verblindeten 12-wöchigen TP1. Ergänzend werden die Daten aus den unverblindeten Behandlungsphasen dargestellt, um den Langzeiteffekt der Wirksamkeit und Sicherheit von Danicopan über 104 Wochen zu beurteilen und den Effekt bei Patientinnen und Patienten zu zeigen, die ab Woche 12 Danicopan anstelle von Placebo als Zusatztherapie erhalten. Mit dem 4. Datenschnitt vom März 2024 ist die unverblindete LTE-Phase der Studie ALPHA nun ebenfalls abgeschlossen. Der noch nicht vorliegende finale Studienbericht wird nachgereicht, sobald er verfügbar ist.

Für RCT gilt nach Verfahrensordnung die Evidenzstufe Ib. Die Qualität der Studie und damit ihre Aussagekraft kann aufgrund des Studiendesigns und des niedrigen Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene für die zur Nutzenbewertung herangezogene TP1 als hoch eingeschätzt werden, d. h. die Studie besitzt eine hohe qualitative Ergebnissicherheit. Folglich kann für alle Endpunkte ein „Hinweis“ abgeleitet werden.

Nachfolgend wird detailliert auf die Beschreibung des Zusatznutzens von Danicopan als Zusatztherapie basierend auf den Ergebnissen der Studie ALPHA eingegangen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden patientenrelevante Endpunkte der Dimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit herangezogen. Danicopan ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, sodass der medizinische Nutzen und Zusatznutzen gemäß § 35a Abs. 1 Satz 3 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt.

Studie ALPHA

In Tabelle 4-1 befinden sich zusammenfassend die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte bis Woche 12 und der daraus abgeleitete Zusatznutzen für Danicopan gegenüber Placebo, jeweils in Kombination mit einem C5-Inhibitor basierend auf der Studie ALPHA.

Tabelle 4-1: Zusammenfassung der Ergebnisse zu Woche 12 und des Zusatznutzens für die Studie ALPHA zum Datenschnitt vom 31.03.2023

ALPHA Dimension/Endpunkt	Danicopan + C5-Inhibitor	Placebo + C5-Inhibitor	Danicopan + C5-Inhibitor vs. Placebo + C5-Inhibitor	Ausmaß Zusatznutzen	
	LS-Mean (SE) [95 %-KI]	LS-Mean (SE) [95 %-KI]	Δ LS-Mean (SE) [95 %-KI]; p-Wert Hedges' g [95 %-KI]		
Mortalität					
Gesamtmortalität	Es traten keine Todesfälle auf.			Kein Zusatznutzen	
Morbidität					
<i>Hämoglobinwert-assoziierte Endpunkte</i>					
Veränderung des Hämoglobinwertes in g/l	28,14 (1,96) [24,22; 32,06]	4,13 (3,09) [-2,03; 10,28]	24,02 (3,64) [16,75; 31,29]; p < 0,0001 1,41 [0,90; 2,01]	Beträchtlicher Zusatznutzen	
Anstieg des Hämoglobin- wertes von ≥ 2 g/dl bei gleichzeitigem Fehlen von Transfusionen	n/N (%) 31/57 (54,4)	n/N (%) 0/26 (0,0)	RD [95 %-KI]; p-Wert 0,47 [0,32; 0,62]; p < 0,0001		
Hämoglobin- Normalisierung	n/N (%) 15/57 (26,3)	n/N (%) 0/26 (0,0)	RD [95 %-KI]; p-Wert 0,18 [0,02; 0,35]; p = 0,0032		
<i>Transfusionsvermeidung und -bedarf</i>					
Transfusionsvermeidung	n/N (%) 45/57 (78,9)	n/N (%) 8/26 (30,8)	RD [95 %-KI]; p-Wert 0,46 [0,29; 0,64]; p < 0,0001		
Anzahl transfundierter RBC-Einheiten	-1,40 (0,21) [-1,83; -0,98]	-0,08 (0,32) [-0,71; 0,55]	-1,32 (0,38) [-2,08; -0,57]; p = 0,0008 -0,78 [-1,28; -0,31]		
Anzahl Transfusions- ereignisse	-0,89 (0,14) [-1,17; -0,62]	-0,12 (0,20) [-0,53; 0,28]	-0,77 (0,25) [-1,26; -0,28]; p = 0,0024 -0,66 [-1,16; -0,20]		
<i>Veränderung des LDH-Wertes</i>					
Für den Endpunkt „Veränderung des LDH-Wertes“ ergab sich hinsichtlich der Veränderung zu Woche 12 gegenüber Baseline eine deutlichere Reduktion unter Danicopan als Zusatztherapie gegenüber der alleinigen Therapie mit einem C5-Inhibitor, der Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant.					
<i>Absolute Retikulozytenzahl</i> in 10 ⁹ /l	-93,1 (8,2) [-109,4; -76,8]	-3,4 (12,1) [-27,6; 20,7]	-89,6 (14,5) [-118,5; -60,8]; p < 0,0001 -0,91 [-1,49; -0,40]		
<i>FACIT-Fatigue-Skala</i> (Punkte)	8,00 (0,917) [6,18; 9,83]	2,29 (1,321) [-0,34; 4,93]	5,71 (1,581) [2,56; 8,86]; p = 0,0006 0,76 [0,28; 1,28]		

ALPHA	Danicopan + C5-Inhibitor	Placebo + C5-Inhibitor	Danicopan + C5-Inhibitor vs. Placebo + C5-Inhibitor	Ausmaß Zusatznutzen
Dimension/Endpunkt	LS-Mean (SE) [95 %-KI]	LS-Mean (SE) [95 %-KI]	ΔLS-Mean (SE) [95 %-KI]; p-Wert Hedges' g [95 %-KI]	
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 (Punkte)				
Fatigue	-15,7 (2,8) [-21,3; -10,1]	-0,8 (4,2) [-9,2; 7,5]	-14,9 (5,0) [-24,8; -5,0]; p = 0,0038 -0,84 [-1,37; -0,36]	Beträchtlicher Zusatznutzen
Dyspnoe	-18,8 (3,1) [-25,0; -12,6]	-4,7 (4,6) [-13,9; 4,5]	-14,1 (5,5) [-25,0; -3,2]; p = 0,0119 -0,56 [-1,07; -0,08]	
Schlaflosigkeit	-8,6 (3,2) [-14,9; -2,3]	3,3 (4,7) [-6,1; 12,6]	-11,9 (5,5) [-22,9; -0,9]; p = 0,0351 -0,50 [-1,01; -0,03]	
Obstipation	-1,9 (2,8) [-7,5; 3,6]	8,0 (4,2) [-0,3; 16,3]	-10,0 (4,9) [-19,8; -0,2]; p = 0,0462 -0,28 [-0,78; 0,20]	
Für die Symptome „Übelkeit und Erbrechen“, „Schmerz“, „Appetitverlust“, „Diarrhö“ und „Finanzielle Schwierigkeiten“ ergaben sich hinsichtlich der Veränderung zu Woche 12 gegenüber Baseline keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.				
Allgemeiner Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS (Punkte)				
Für den Endpunkt „Allgemeiner Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS“ ergab sich hinsichtlich der Veränderung zu Woche 12 gegenüber Baseline eine stetige Verbesserung unter Danicopan, der jedoch keine statistische Signifikanz erreichte.				
WPAI:ANS (Punkte)	-1,79 (0,34) [-2,48; -1,11]	-0,40 (0,50) [-1,40; 0,59]	-1,39 (0,60) [-2,59; -0,19]; p = 0,0238 -0,69 [-1,22; -0,21]	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität				
Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 (Punkte)				
Körperliche Funktion	10,6 (1,8) [7,0; 14,2]	-2,2 (2,8) [-7,7; 3,3]	12,8 (3,3) [6,3; 19,3]; p = 0,0002 1,10 [0,62; 1,65]	Beträchtlicher Zusatznutzen
Emotionale Funktion	7,5 (1,9) [3,7; 11,3]	-1,2 (2,8) [-6,9; 4,4]	8,7 (3,3) [2,1; 15,4]; p = 0,0108 0,63 [0,15; 1,15]	
Soziale Funktion	10,2 (2,6) [5,0; 15,5]	-5,3 (4,0) [-13,1; 2,6]	15,5 (4,7) [6,2; 24,8]; p = 0,0014 0,77 [0,29; 1,29]	
Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität-bezogenen Skalen „Globaler Gesundheitsstatus“, „Rollenfunktion“ und „Kognitive Funktion“ ergaben sich hinsichtlich der Veränderung zu Woche 12 gegenüber Baseline keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.				

ALPHA	Danicopan + C5-Inhibitor	Placebo + C5-Inhibitor	Danicopan + C5-Inhibitor vs. Placebo + C5-Inhibitor	Ausmaß Zusatznutzen
Dimension/Endpunkt	LS-Mean (SE) [95 %-KI]	LS-Mean (SE) [95 %-KI]	Δ LS-Mean (SE) [95 %-KI]; p-Wert Hedges' g [95 %-KI]	
Sicherheit				
Für die Endpunkte „jegliche UE“, „nicht schwere UE“, „schwere UE“, „schwerwiegende UE“ sowie Therapieabbrüche aufgrund von UE ergaben sich zu Woche 12 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.				Kein Zusatznutzen
Jegliche UE nach SOC und PT (bei ≥ 10 % der Patientinnen und Patienten)				
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: <i>Anämie</i>	n/N (%) 1/57 (1,8)	n/N (%) 4/29 (13,8)	RR [95 %-KI]; p-Wert 0,13 [0,01; 0,90]; p = 0,0423	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: <i>Asthenie</i>	n/N (%) 0/57 (0,0)	n/N (%) 4/29 (13,8)	RR [95 %-KI]; p-Wert 0,00 [0,00; 0,52]; p = 0,0112	
Hinsichtlich des unerwünschten Ereignisses von besonderem Interesse „Meningokokken-Infektionen“ trat bis zu Woche 12 in keinem der Behandlungsarme ein Ereignis auf. Für das unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse „Leberenzyme erhöht“ ergab sich zu Woche 12 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.				
Zusatznutzen insgesamt: Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen				
EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire-Core 30; EQ-5D: European Quality of Life-Five Domain Scale; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; LS: Least square; N: Gesamtanzahl an Patientinnen und Patienten im Analyseset; n: Anteil an Patientinnen und Patienten im Analyseset; PT: Preferred Term; RBC-Einheit: Red Blood Cell Einheit (Erythrozytenkonzentrat); RD: Risikodifferenz; SE: Standardfehler; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala; WPAI:ANS: Work Productivity and Activity Impairment: Anemic Symptoms.				

Mortalität: Kein Zusatznutzen

- Keine aufgetretenen Todesfälle

Morbidität: Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen

Hinsichtlich der Morbidität konnten unter der Zusatztherapie mit Danicopan gegenüber der alleinigen Therapie mit einem C5-Inhibitor folgende patientenrelevante Vorteile erzielt werden:

Hämoglobinwert-assoziierte Endpunkte: statistisch signifikante Verbesserung und damit auch der residualen hämolytischen Anämie aufgrund der klinisch signifikanten EVH

Ein Hämoglobin (Hb)-Wert unterhalb des Normbereichs ist ein charakteristisches Merkmal der Patientinnen und Patienten mit einer PNH. Die Behandlung mit C5-Inhibitoren zielen auf die Verhinderung der intravasalen Hämolyse (IVH) ab. Im Verlauf der Behandlung mit C5-Inhibitoren kann es zu niedrigen Hb-Werten durch den Mechanismus der EVH bei einigen Patientinnen und Patienten kommen. Die schnelle Erhöhung des Hb-Wertes durch Danicopan ist aufgrund EVH-assoziiierter Symptome (unter anderem Atemnot, Fatigue, Herzversagen,

Depression, starke Einschränkungen kognitiver funktionenverminderter Leistungsfähigkeit) von entscheidender klinischer Bedeutung:

- Statistisch signifikante und klinisch relevante Erhöhung des Hb-Wertes, welcher über die gesamte Behandlungsdauer stabil blieb.
- Rascher Wirkeintritt sowohl unter der Behandlung mit Danicopan (Woche 1) als auch beim Wechsel von Placebo zu Danicopan ab Woche 13.
- Statistisch signifikant höherer Anteil des klinisch relevanten Anstiegs des Hb-Wertes um mehr als 2 g/dl bei gleichzeitiger Transfusionsfreiheit (54,4 % vs. 0 %).
- Statistisch signifikant höherer Anteil an Hämoglobin-Normalisierung (26,3 % vs. 0 %).
- Nachhaltige und über die Behandlungsdauer stabile Wirkung von Danicopan.

Transfusionsvermeidung und -bedarf

Bislang waren ein Teil der Patientinnen und Patienten unter Therapie mit C5-Inhibitoren u. a. aufgrund der mangelnden Kontrolle der EVH weiterhin auf Erythrozyten-Transfusionen angewiesen, welche jedoch mit schwerwiegenden unerwünschten Nebenwirkungen verbunden sind. Insbesondere in der Studie ALPHA wiesen die Patientinnen und Patienten zu Beginn einen hohen Transfusionsbedarf auf, der mit Danicopan bedeutend reduziert werden konnte:

- Statistisch signifikant höherer Anteil mit Transfusionsfreiheit (78,9 % vs. 30,8 %).
- Statistisch signifikante und klinisch relevante Reduktion der Anzahl an transfundierten Erythrozyteneinheiten und Transfusionsereignisse.
- Nach Wechsel zu Danicopan ebenfalls deutliche Reduktion der Anzahl an transfundierten Erythrozyteneinheiten und Transfusionsereignisse im Vergleichsarm.

Veränderung des LDH-Wertes: Komplette Kontrolle der IVH durch weitere Stabilisierung des LDH-Wertes

Die Laktatdehydrogenase (LDH) hat eine wichtige klinische Bedeutung im vorliegenden Kontext und dient der Erfassung und Klassifikation des Schweregrades der hämolytischen Aktivität, da viele krankheitsspezifische Symptome und Risiken der PNH direkt aus der Hämolyse resultieren und somit entsprechende Manifestationen mit erhöhten LDH-Werten korrelieren.

- Deutlichere Reduktion des LDH-Wertes.
- Rasche Senkung mit Stabilisierung des Wertes im Anschluss, deutlich unter dem Baseline-Wert.
- Das Zusatztherapiekonzept von Danicopan (Kontrolle der klinisch signifikanten EVH) zu einem C5-Inhibitor (Kontrolle der IVH) konnte mittels des LDH-Wertes im Verlauf nachgewiesen werden.

Veränderung der absoluten Retikulozytenzahl

Bei Patientinnen und Patienten mit klinisch relevanter EVH bleibt unter C5-Inhibitor-Behandlung eine erhöhte Retikulozytenzahl bestehen. Ein gutes Ansprechen wird durch Normalisierung des Hb- und Senkung des LDH-Wertes und der Retikulozytenzahl erreicht.

- Statistisch signifikante, klinisch relevante Reduktion der absoluten Retikulozytenzahl.
- Rascher Wirkeintritt (bereits nach Woche 1 und auch bei Therapiewechsel), nachhaltiger Effekt von Danicopan.
- Danicopan als Zusatztherapie zu Ravulizumab oder Eculizumab wirkt somit sowohl auf die IVH als auch auf die EVH.

Verbesserung des Fatigue-Scores anhand der Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT)-Fatigue-Skala

Assoziierte Symptome eines niedrigen Hb-Wertes sind unter anderem Atemnot, Fatigue, Herzversagen, Depression, starke Einschränkungen kognitiver Funktionen mit einer erheblichen Beeinträchtigung der Lebensqualität.

- Statistisch signifikante und klinisch relevante Linderung der Fatigue und damit der Krankheitslast.
- Rascher Wirkeintritt (bereits ab Woche 2), auch bei Patientinnen und Patienten aus dem Vergleichsarm nach Wechsel von Placebo auf Danicopan.
- Langfristige und nachhaltige Wirksamkeit von Danicopan.

Symptomatik anhand des European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 Scale (EORTC QLQ-C30)

Die für die PNH charakteristischen Symptome wie Anämie, Dyspnoe und Fatigue können für die Patientinnen und Patienten sehr belastend sein und beeinträchtigen die Lebensqualität. Die Erhaltung des guten Gesundheitszustandes und die Verringerung der Symptomatik sind infolge wichtige Therapieziele.

- Statistisch signifikante und langfristige Verringerung der Symptome Fatigue, Dyspnoe, Schlaflosigkeit und Obstipation.
- Rasche Verringerung insbesondere bei Fatigue mit klinischer Relevanz und Dyspnoe.

European Quality of Life Five-Domain Scale Visuelle Analogskala (EQ-5D VAS)

Die Patientinnen und Patienten werden durch Komplikationen des Krankheitsverlaufs stark in ihren Fähigkeiten, wie normalen Alltagsaktivitäten nachzugehen, eingeschränkt. Bei allgemein besserem Gesundheitszustand nehmen erforderliche Therapiemaßnahmen ab sowie Alltagsaktivitäten zu.

- Nachhaltige Verbesserung des Gesundheitszustands unter Danicopan.

Work Productivity and Activity Impairment: Anemic Symptoms (WPAI-ANS): Frage 6
Stärke der Auswirkung der Anämiesymptome auf normale tägliche Aktivitäten
(ausgenommen Berufstätigkeit)

Es wird von erheblichen Einschränkungen im Alltag aufgrund von Anämiesymptomen berichtet, die sich negativ auf die Lebensqualität auswirken. Die Erfassung des Aktivitätsniveaus ist wichtig, um ein umfassendes Gesamtbild ihres Gesundheitszustandes zu erhalten.

- Statistisch signifikante und klinisch relevante Verringerung der Beeinträchtigung im Alltag durch Anämiesymptome, nachhaltiger Effekt.
- Rasche, signifikante Verbesserung bereits ab Woche 8.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen

Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30

- Statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserung der Skalen „Körperliche Funktion“ (bereits ab Woche 2), „Soziale Funktion“ und „Emotionale Funktion“.
- Langfristiger und nachhaltiger positiver Effekt auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Sicherheit: Kein Zusatznutzen

Unerwünschte Ereignisse (UE)

- Trotz der zusätzlichen Gabe von Danicopan zu einem C5-Inhibitor konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede festgestellt werden.
- Danicopan zeigt ein gut verträgliches Nebenwirkungsprofil.
- Die meisten der aufgetretenen UE waren in ihrer Ausprägung mild bis moderat.
- Nur sehr wenige Therapieabbrecher, auch hier bestand kein signifikanter Unterschied zum Vergleichsarm.
- Das UE von besonderem Interesse (AESI) „Meningokokken-Infektionen“ trat nicht auf, kein Unterschied bezüglich des AESI „Leberenzyme erhöht“.
- Es ist kein relevantes Ereignis einer Durchbruchhämolyse durch die Behandlung mit Danicopan aufgetreten.
- Die positiven Wirksamkeitseffekte von Danicopan zeigten sich ebenfalls im Sicherheitsprofil durch das signifikant seltenere Auftreten der PT „Anämie“ und „Asthenie“.

Hospitalisierung

- Notaufnahmebesuche und Krankenhausaufenthalte, die vor Studienbeginn dokumentiert wurden, konnten deutlich reduziert werden.

Subgruppen

Insgesamt kann nicht von einer relevanten Effektmodifikation durch die untersuchten Subgruppenmerkmale ausgegangen werden. Eine separate Betrachtung einzelner Subgruppen ist daher nicht sinnvoll.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Bei der PNH handelt es sich um eine sehr seltene und potentiell lebensbedrohliche Erkrankung, welche durch eine intravasale Hämolyse, eine Thrombophilie mit der Neigung zu Thrombosen und teilweise eine lebenslange Abhängigkeit von Transfusionen charakterisiert ist. Ein kleiner Anteil der Patientinnen und Patienten mit PNH leidet trotz Behandlung mit C5-Inhibitoren unter einer symptomatischen, residualen hämolytischen Anämie, basierend auf einer EVH. Danicopan ist der einzige proximale Komplement-Inhibitor, der als orale Zusatztherapie zu einer bestehenden C5-Inhibition, die auf die terminale Komplement-Inhibition abzielt, entwickelt wurde. Als gut verträgliche Zusatztherapie zu Ravulizumab oder Eculizumab wurden unter Danicopan krankheitsassoziierte Symptome und die Krankheitslast signifikant verringert, die Transfusionsfreiheit klinisch relevant erhöht und damit die Lebensqualität deutlich verbessert. Danicopan deckt somit den hohen therapeutischen Bedarf in diesem sehr kleinen, definierten Anwendungsgebiet. Basierend auf diesen Ergebnissen der **Zulassungsstudie ALPHA** ergibt sich ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Danicopan als Zusatztherapie zu Ravulizumab oder Eculizumab (C5-Inhibitor) zur Behandlung eines seltenen Leidens gegenüber Placebo in Kombination mit einem C5-Inhibitor.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

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

Die Fragestellung des vorliegenden Dossiers betrifft die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Danicopan (Voydeya[®]), ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug), als Zusatztherapie zu Ravulizumab oder Eculizumab zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit PNH, die eine residuale hämolytische Anämie haben.

Patientenpopulation

Das zugrundeliegende Anwendungsgebiet (AWG) umfasst erwachsene Patientinnen und Patienten (≥ 18 Jahre) mit PNH, die unter Behandlung mit einem C5-Inhibitor eine residuale hämolytische Anämie haben, aufgrund einer klinisch signifikanten EVH (1).

Intervention

Danicopan wird gemäß Fachinformation als orale Applikationsform zusätzlich zu Ravulizumab oder Eculizumab angewendet. Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 150 mg dreimal täglich und soll im Abstand von jeweils etwa acht Stunden (\pm zwei Stunden) eingenommen werden. Die Dosis kann je nach klinischem Ansprechen nach mindestens 4 Wochen Behandlung auf 200 mg dreimal täglich erhöht werden (1).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Danicopan wurde am 19.04.2024 seitens der Europäischen Kommission zugelassen und mit Bestätigung der ODD durch das COMP als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) eingestuft. Infolgedessen gilt der medizinische Zusatznutzen von Danicopan nach § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen bzw. Zusatznutzen müssen im Verhältnis zur ZVT nicht vorgelegt werden.

Endpunkte

Zur Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens wurden die patientenrelevanten Endpunkte im AWG betrachtet. Diese umfassten Endpunkte der Dimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit. In Abschnitt 4.2.5.2 findet sich eine vollständige Auflistung der relevanten und im Nutzendossier dargestellten Endpunkte.

Studientyp

Die Beurteilung und Quantifizierung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens erfolgte auf Basis der internationalen, multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Phase III-Zulassungsstudie ALPHA (ALXN2040-PNH-301). Die Studie ALPHA stellt die bestmögliche verfügbare Evidenz für Danicopan im AWG dar.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

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

Zur Identifikation relevanter Studien zur Beantwortung der in Abschnitt 4.2.1 formulierten Fragestellung wurden die nachfolgend aufgeführten Ein- und Ausschlusskriterien definiert. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde eine Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt.

Danicopan wurde am 19.04.2024 seitens der Europäischen Kommission zugelassen und mit Bestätigung der ODD durch das COMP als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) eingestuft. Infolgedessen gilt der medizinische Zusatznutzen von Danicopan nach § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen bzw. Zusatznutzen müssen im Verhältnis zur ZVT nicht vorgelegt werden.

Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche von RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Kriterium		Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
E1	Patientenpopulation (Indikation)	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit PNH, die eine residuale hämolytische Anämie haben	Patientenpopulationen, die nicht dem zugelassenen AWG entsprechen
E2	Intervention	Danicopan als Zusatztherapie zu Ravulizumab oder Eculizumab gemäß Fachinformation	Abweichende Intervention
E3	Vergleichstherapie	Nicht zutreffend	
E4	Endpunkte	Patientenrelevante Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit	Keine Ergebnisse zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt
E5	Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studie	Andere Studientypen

Kriterium		Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
E6	Publikationstyp	Studienbericht oder andere Berichte über die Studie, welche eine ausreichende Informationsbasis im Sinne der Verfahrensordnung und damit eine Bewertung der Studie ermöglichen	Andere Publikationstypen z. B.: Narrative/(un-)systematische Reviews, Meta-Analysen, Poster, (Konferenz-)Abstracts, Letter, Editorials, Errata, Kostenanalysen
E7	Studiendauer	Die Studiendauer muss für die Erhebung mindestens eines patientenrelevanten Endpunkts ausreichend sein, wird aber nicht anderweitig eingeschränkt	Nicht zutreffend

AWG: Anwendungsgebiet; PNH: Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie.

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die systematische Literaturrecherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde am 01.03.2024 über die Suchoberfläche Ovid[®] in MEDLINE[®] und EMBASE[®] durchgeführt. Die Suche in der Cochrane-Library erfolgte direkt in Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL). Die systematische Literaturrecherche erfolgte für die in Abschnitt 4.2.1 formulierte Fragestellung.

Es wurden keine zeitlichen oder sprachlichen Einschränkungen vorgenommen. Für die Einschränkung der Suche hinsichtlich des Studientyps auf RCT wurde in den Datenbanken MEDLINE[®] und EMBASE[®] der validierte und in der Verfahrensordnung (VerfO) empfohlene Wong-Filter verwendet (2, 3). Die Suchstrategien sind in Anhang 4-A1 beschrieben und die Ergebnisse der Suche sind in Abschnitt 4.3.1.1.2 dargestellt.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arszneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in

weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

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

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

Zur Identifizierung von relevanten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (RCT) wurden die Studienregister clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU-CTR (www.clinicaltrialsregister.eu) und das WHO ICTRP Search Portal (<https://trialsearch.who.int/>) nach abgeschlossenen, laufenden und abgebrochenen relevanten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchsucht. Zudem wurde im AMIce (<https://portal.dimdi.de>) und im Suchportal der europäischen Zulassungsbehörde EMA (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) nach weiteren Einträgen zu den als relevant identifizierten Studien gesucht. Die Suche erfolgte am 01.03.2024.

Die Suchstrategien für die Suche in den Studienregistern sind in Anhang 4-B1 beschrieben und die Ergebnisse in Abschnitt 4.3.1.1 dargestellt.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

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

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

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

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

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

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Auf der Internetseite des G-BA wurde im bestehenden Suchfeld nach dem Wirkstoff (Danicopan), dem Handelsnamen des zu untersuchenden Arzneimittels (Voydeya®) sowie nach der Zulassungsstudie gesucht (ALPHA, ALXN2040-PNH-301). Weiterhin wurde auch nach Treffern auf Basis der identifizierten Registernummern (NCT04469465, EUCTR2019-003829-18, jRCT2021210014 und NL-OMON55171) ermittelt. Alle ausgewiesenen Treffer wurden hinsichtlich ihrer Relevanz geprüft und gegebenenfalls im Volltext gesichtet. Die Definition der Suchbegriffe sowie die Selektion der relevanten Treffer wurde von zwei Reviewern unabhängig voneinander überprüft. Die Ergebnisse sind in Abschnitt 4.3.1.1.4 dargestellt.

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

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

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

Bibliografische Literaturrecherche

Im ersten Schritt wurden die Publikationen bzw. Studien, die in der bibliografischen Literaturrecherche identifiziert wurden, um Duplikate bereinigt. Anschließend wurden die Publikationen/Studien basierend auf Titel und Abstracts sowie anschließend anhand der Volltexte gemäß der in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien bewertet. Die Bewertung wurde von zwei Reviewern unabhängig voneinander vorgenommen. Im Falle von Abweichungen in der Bewertung wurden diese bis zu einer Konsensfindung diskutiert. Falls kein Konsens erzielt werden konnte, wurde ein dritter Reviewer konsultiert. Wenn alle Einschlusskriterien erfüllt waren, wurde die identifizierte Studie in den Studienpool der zu bewertenden Studien eingeschlossen.

Suche in Studienregistern und Studienergebnisdatenbanken

Die in der Registersuche identifizierten Studieneinträge wurden anhand den in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien von zwei Reviewern unabhängig voneinander bewertet. Wenn Bewertungen nicht übereinstimmten, wurden diese bis zu einer Konsensfindung diskutiert. Falls kein Konsens erzielt werden konnte, wurde ein dritter Reviewer konsultiert. Die identifizierte Studie wurde in den Studienpool der zu bewertenden Studien eingeschlossen, wenn alle Einschlusskriterien erfüllt waren.

Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Nutzenbewertungsverfahren, die durch die Suche identifiziert wurden, wurden gemäß den in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien von zwei Reviewern unabhängig voneinander geprüft. Hierbei wurde zuerst das vorliegende mit dem zu bewertenden AWG abgeglichen. Falls potenziell relevante Nutzenbewertungsverfahren identifiziert wurden, erfolgte anschließend in sämtlichen Dokumenten eine Bewertung der Relevanz der vorliegenden Studieninformationen bezüglich der Einschlusskriterien. Bei abweichenden Bewertungen wurde bis zur Konsensfindung diskutiert. Die identifizierte Studie wurde dann bei Erfüllung aller Einschlusskriterien in den Studienpool der zu bewertenden Studien eingeschlossen.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert

werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

Zur Bewertung der Aussagekraft der in diesem Dossier vorliegenden Studien wurde das Verzerrungspotenzial sowohl endpunktübergreifend (auf Studienebene) als auch endpunktspezifisch auf Basis der Vorgaben des Institutes für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) und der Verfahrensordnung untersucht (4, 5). Die Bewertung der jeweiligen Studien erfolgte auf Basis der zur Verfügung stehenden Informationen aus dem Studienbericht, dem Studienprotokoll sowie dem statistischen Analyseplan. Die Vorgehensweise bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene richtete sich nach den oben beschriebenen Anforderungen und den Kriterien in Anhang 4-F.

Von einer hohen Verzerrung musste auch ausgegangen werden, wenn keine ausreichenden Informationen zur Bewertung des Verzerrungspotenzials vorlagen (z. B., wenn kein Studienbericht, sondern ausschließlich Publikationen vorlagen). Bei unkontrollierten Studien wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse grundsätzlich als hoch bewertet. In bestimmten Fällen kann jedoch aufgrund der Qualität der Studie, der Art des erhobenen Endpunkts und des Ausmaßes des beobachteten Effektes trotz hoher potenzieller Verzerrung eine Aussage mit hoher Aussagesicherheit abgeleitet werden. Eine entsprechende Bewertung erfolgt im Rahmen der Darstellung und Diskussion der Ergebnisse der einzelnen Endpunkte sowie bei der Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise in Abschnitt 4.4.1.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

² Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

³ Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Publ Health* 2004; 94(3): 361-366.

⁴ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.

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

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde die internationale, multizentrische, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase III-Zulassungsstudie ALPHA herangezogen. Die Charakteristika der Studie wurden mittels der vorgegebenen Tabelle (Item 2b-14b) zu Design und Durchführung im Anhang 4-E des Dossiers nach den Vorgaben von CONSORT für die Studie ausgefüllt, die Ergebnisdaten wurden im Abschnitt 4.3.1.3 dargestellt.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

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

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

Die vorliegende Nutzenbewertung basiert auf den Daten der internationalen, multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Phase III-Zulassungsstudie ALPHA. Die Ergebnisse dieser Studie werden im Abschnitt 4.3.1.3 beschrieben.

Patientencharakteristika

In der Studie ALPHA wurden demographische und krankheitsspezifische Charakteristika erhoben, um die in den Studien eingeschlossenen Patientinnen und Patienten zu beschreiben. Hierbei wurden folgende Parameter berücksichtigt:

Demografische Charakteristika der Studienpopulation

- Geschlecht
- Altersgruppe
- Alter
- Ethnizität
- Japanische Abstammung
- Gewicht
- Größe
- Body-Mass-Index
- Transfusionsanamnese
- Hämoglobinwert bei Screening

Krankheitsmerkmale der Studienpopulation

- Alter bei Diagnose der PNH
- Methode der initialen PNH-Diagnose
- Zeitraum von der Diagnose bis zur Einverständniserklärung
- Alter bei der ersten C5-Inhibitor-Infusion
- Dauer vom Beginn der Behandlung mit dem aktuellen C5-Inhibitor bis zur ersten Dosis der Studienmedikation
- Aktueller C5-Inhibitor
- PNH Erythrozyten Typ II Klongröße zu Studienbeginn
- PNH Erythrozyten Typ III Klongröße zu Studienbeginn
- PNH Granulozyten Klongröße zu Studienbeginn
- Gesamtgröße des PNH Erythrozyten Klons Typ II + Typ III zu Studienbeginn
- Hämoglobinwert zu Studienbeginn
- Absolute Retikulozytenzahl zu Studienbeginn
- LDH-Wert zu Studienbeginn
- FACIT-Fatigue-Skala zu Studienbeginn

Patientenrelevante Endpunkte

Entsprechend § 3 Abs. 2 und Abs. 1 des 5. Kapitels der Verfo des G-BA werden zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens patientenrelevante Endpunkte aus den Dimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit herangezogen (4).

In Abschnitt 4.3.1.3 werden die patientenrelevanten Endpunkte der zulassungsbegründenden ALPHA-Studie dargestellt, welche nachfolgend hinsichtlich ihrer Operationalisierung und Patientenrelevanz charakterisiert werden.

Mortalität

Gesamtmortalität

Operationalisierung

Der Endpunkt Gesamtmortalität, definiert als Todesfälle jeglicher Ursache, die im Verlauf der Studie aufgetreten sind, wurde im Rahmen der unerwünschten Ereignisse (UE) erfasst.

Patientenrelevanz

Die Gesamtmortalität ist aufgrund seiner klaren Definition und des Fehlens von methodisch bedingten Unschärfen ein direktes und zuverlässiges Maß zur Darstellung eines Therapieeffekts und gemäß § 2 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) sowie § 3 des Kapitel 5 der VerfO als valider und patientenrelevanter Endpunkt anerkannt (4).

Morbidität

Hämoglobinwert-assoziierte Endpunkte

Operationalisierung

Die Hämoglobinwert-assoziierten Endpunkte umfassen die folgenden Auswertungen:

Veränderung des Hämoglobinwertes gegenüber Baseline

Die Veränderung des Hb-Wertes gegenüber Baseline war definiert als der Unterschied zwischen dem Hb-Wert zu Baseline – definiert als niedrigster beobachteter Hb-Wert zwischen Screening und Tag 1 der Studie – und den Studienvisiten im Verlauf der Studie. Hb-Werte, die innerhalb 4 Wochen nach einer Transfusion erhoben wurden, sind nicht in die primäre Wirksamkeitsanalyse einbezogen worden.

Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem Anstieg des Hämoglobinwertes von ≥ 2 g/dl bei gleichzeitigem Fehlen von Transfusionen

Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem Anstieg des Hb-Wertes von ≥ 2 g/dl bei gleichzeitigem Fehlen von Transfusionen war definiert als Anstieg des Hb-Wertes um ≥ 2 g/dl von Baseline bis Woche 12 bzw. Woche 24 und Transfusionsfreiheit während der 12-wöchigen randomisierten Behandlungsphase 1 bzw. der Behandlungsphase 2. Eine Veränderung des Hb-Wertes von ≥ 2 g/dl wurde als klinisch relevant angesehen.

Patientinnen und Patienten, die während der Behandlungsphase vorzeitig aus der Studienbehandlung ausgeschieden waren, bei denen der Hb-Wert in Woche 12 bzw. Woche 24 fehlte oder die mindestens eine Transfusion erhalten haben, galten als Patientinnen und Patienten, die das Kriterium nicht erfüllen.

Hämoglobin-Normalisierung

Eine Hämoglobin-Normalisierung war definiert als ein Hb-Wert oberhalb der unteren Grenze des normalen Referenzbereichs. Patientinnen und Patienten mit Transfusionen innerhalb von 4 Wochen vor Woche 12 oder Woche 24 galten als nicht Hb-normalisiert, unabhängig von den zu diesen Zeitpunkten tatsächlich beobachteten Werten.

Patientenrelevanz

Das Protein Hämoglobin macht den Großteil aller Erythrozyten aus und dient als Sauerstoffträger im Blut. Bei der PNH werden durch die unkontrollierte Komplementaktivierung Erythrozyten zerstört und somit Hämoglobin ins Blutplasma freigesetzt. Das freigesetzte Hämoglobin reagiert dann mit Stickstoffmonoxid (NO), was bei einer chronischen Hämolyse – wie es der Fall bei der PNH ist – zu niedrigen Serum-Hb-Werten sowie zu einer NO-Depletion im Blut führt. Da NO unter anderem für die Relaxation des glatten Muskelgewebes und für die Aktivierung und Aggregationsreaktion der Blutplättchen verantwortlich ist, resultiert eine NO-Depletion im Großteil der für PNH-typischen Symptome (6, 7).

Ein Hb-Wert unterhalb des Normbereichs und das Vorliegen von klinischen Symptomen einer Anämie ist ein charakteristisches Merkmal der Patientinnen und Patienten mit einer PNH (8, 9). Etwa 88 % aller Patientinnen und Patienten weisen zum Zeitpunkt der PNH-Diagnose basierend auf ihren Hb-Werten Anzeichen einer Anämie auf (10). Dabei wird der Hb-Wert sowohl durch die intravasale (IVH) als auch durch die extravasale Hämolyse (EVH) beeinflusst (11). Die Behandlung mit C5-Inhibitoren zielen auf die Verhinderung der IVH ab. Im Verlauf der Behandlung mit C5-Inhibitoren kann es zu niedrigen Hb-Werten durch den Mechanismus der EVH kommen (12). EVH-assoziierte Symptome sind Benommenheit, Atemnot, Herzklopfen und Fatigue bis hin zu Lungenödem, Herzversagen, Depression sowie starken Einschränkungen kognitiver Funktionen. Das Vorhandensein von niedrigen Hb-Werten in Kombination mit klinischen Symptomen einer Anämie wirkt sich daher in erheblichem Maße auf die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten aus (13, 14). Gemäß der deutschen Leitlinie wird der Hb-Wert als diagnostischer Parameter für Anämie herangezogen und kann zudem zur Beurteilung des Therapieansprechens verwendet werden. Daher wird Hämoglobin als ein wesentlicher klinischer Parameter für die PNH angesehen (15). Klinische Studien haben zudem gezeigt, dass eine Verbesserung des Hb-Wertes direkt mit einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität einhergeht (16-18). In der ALPHA-Studie – sowie auch in den meisten anderen klinischen Studien zur PNH – werden Hämoglobin-assoziierte Werte als primärer Endpunkt untersucht. Dies unterstreicht nochmals die klinische Relevanz dieses Parameters.

Daher können die Hämoglobinwertassoziierten Endpunkte im vorliegenden Dossier als valide und patientenrelevant für die vorliegenden Patientinnen und Patienten im AWG betrachtet werden.

Transfusionsvermeidung und -bedarf

Operationalisierung

Der Endpunkt Transfusionsvermeidung und -bedarf wurde auf Basis nachfolgender Parameter erfasst:

Transfusionsvermeidung

Die Transfusionsvermeidung war definiert als der Anteil der Patientinnen und Patienten, der gemäß der im Protokoll spezifizierten Kriterien ab Baseline bis Woche 12 bzw. Woche 24 keine Transfusion benötigte. Die Transfusionsvermeidung wurde nur von Patientinnen und Patienten erreicht, die keine Transfusion erhielten und in Woche 12 bzw. Woche 24 nicht den im Protokoll spezifizierten Kriterien für eine Transfusion entsprachen. Patientinnen und Patienten, welche die im Protokoll festgelegten Kriterien für eine Transfusion erfüllten, galten als transfundiert, unabhängig davon, ob eine Transfusion verabreicht wurde. Laut Studienprotokoll wurde empfohlen, eine Transfusion mit Erythrozytenkonzentraten zu verabreichen, wenn eine Patientin oder ein Patient eines der folgenden Kriterien erfüllt:

- Ein Hb-Wert von < 7 g/dl, unabhängig vom Vorhandensein klinischer Anzeichen oder Symptome.
- Ein Hb-Wert von < 9 g/dl mit Anzeichen oder Symptomen von ausreichendem Schweregrad, um eine Transfusion zu rechtfertigen.

Patientinnen und Patienten, die vorzeitig aus der Studienbehandlung ausgeschieden waren oder bei denen während der Behandlungsphase eine Bewertung des Transfusionsgeschehens fehlte, wurden so behandelt, als hätten sie die Transfusionsfreiheit für die Behandlungsphase nicht erreicht. Bei Patientinnen und Patienten, die während der Behandlungsphase aus einem anderen Grund aus der Studie ausgeschieden waren, wurden die Daten bis zum Zeitpunkt des Ausscheidens zur Bewertung der Transfusionsfreiheit herangezogen.

Transfundierte Erythrozyteneinheiten und Transfusionsfälle

Gemessen wurde die Gesamtzahl an Transfusionen sowie der Erythrozyteneinheiten nach Behandlungsgruppe, die in den 12 bzw. 24 Wochen nach Beginn der Studienbehandlung (d. h. Behandlungsphase 1 bzw. 2) und 12 bzw. 24 Wochen vor Beginn der Studienbehandlung transfundiert wurden. Eine Erythrozyteneinheit war hierbei definiert als das Erythrozytenvolumen, das ausreichend für eine Erhöhung des Hb-Wertes um etwa 1 g/dl war.

Transfusionsdaten, einschließlich der Anzahl an transfundierten Erythrozyteneinheiten, des zugehörigen Hb-Wertes vor der Transfusion (mit Retikulozytenzahl, falls verfügbar) und der Grund für die Transfusion wurden vom Zeitpunkt des Screenings bis zur Nachbeobachtung erhoben (aus den Aufzeichnungen des Studienzentrums und jedem Ort, an dem die Transfusionen erhalten wurden) und im Fallberichtsformular erfasst.

Patientenrelevanz

Aus der chronischen Hämolyse einer PNH resultieren häufig Anämien. Erythrozyten-Transfusionen mindern die aus einer PNH resultierende Anämie, indem sie die Zerstörung der Erythrozyten im Blut ausgleichen. Daher machen diese Therapien einen wichtigen Bestandteil der allgemeinen supportiven Therapie der PNH aus (15). Jedoch sind Erythrozyten-Transfusionen trotz aller verfügbaren Sicherheitsmaßnahmen mit einem Risiko verbunden (19, 20). Beispielsweise gab es im Jahr 2018 in Europa mehr als 1.500 schwerwiegende, unerwünschte Transfusionsreaktionen, die direkt kausal mit der Transfusion verbunden werden konnten. Hiervon starben 7 Patientinnen und Patienten an den Folgen dieser Nebenwirkungen (19).

Obwohl das Risiko von transfusionsbedingten Infektionen heutzutage drastisch gesunken ist, ist eine bakterielle Kontamination von Erythrozytenkonzentraten ein immer noch bestehender Risikofaktor (21). So werden in Deutschland regelmäßig verschiedene bakterielle Erreger in Erythrozytenkonzentraten nachgewiesen und daraus resultierende bakterielle Infektionen bei den Empfängern dokumentiert. Betroffene zeigen meist Fieber, begleitet von Schüttelfrost und Tachykardie. Auch das Auftreten transfusionsassoziiierter Übertragungen von Viren (Hepatitis-B-Virus [HBV], Humanes Immundefizienz-Virus [HIV], Hepatitis-C-Virusinfektion [HCV]) ist nach wie vor möglich. In Einzelfällen kann es in Folge der Gabe von Erythrozytenkonzentraten auch zu einer transfusionsassoziierten Lungeninsuffizienz kommen (22). Weit häufiger treten nach Gabe von Erythrozytenkonzentraten dagegen akute allergische Transfusionsreaktionen auf, die in der Mehrzahl der Fälle vom Schweregrad III/IV sind und in einzelnen Fällen sogar zum Tod führen können. Bei solchen allergischen Reaktionen leiden die Patientinnen und Patienten unter Hautausschlag, Juckreiz, Hitzewallung mit Hautrötung, Urtikaria, Angioödem, Nausea, Krämpfen, Dyspnoe, Arrhythmie, Abfall des systolischen Blutdrucks und Tachykardie. Bei Nebenwirkungen des Grades III/IV können zusätzlich Erbrechen, Defäkation, Bronchospasmus, Zyanose, Larynxödem, Schock bis hin zu Atemstillstand und Kreislaufstillstand auftreten. In solchen Fällen mit schwerem Verlauf kann sogar eine intensivmedizinische Betreuung notwendig werden (22, 23). Eine weitere in Deutschland regelmäßig dokumentierte Komplikation der Gabe von Erythrozytenkonzentraten ist die hämolytische Transfusionsreaktion, verursacht durch gegen Erythrozyten gerichtete Antikörper. Eine akute Reaktion wird begleitet von Fieber und anderen Symptomen wie Atemnot, Hypotension, Tachykardie und Schmerzen in der Nierengegend. Zudem zeigen sich Veränderungen in verschiedenen Laborparametern wie z.B. ein Abfall des Hb-Wertes und ein Anstieg des LDH-Wertes. Auch hier können eine intensivmedizinische Betreuung sowie die Durchführung eines Nierenschutzes notwendig sein (22, 23). Bei einer verzögerten hämolytischen Transfusionsreaktion, die Tage bis Wochen nach der Transfusion durch die Boosterung eines vorbestehenden Antikörpers ausgelöst wird, ist meist keine akute Behandlung, jedoch oft die erneute Gabe von Erythrozytenkonzentraten notwendig (23).

Weitere Risiken einer Gabe von Erythrozytenkonzentraten sind eine transfusionsassoziierte Volumenüberladung, welche Atemnot, Tachykardie und Hypertonie hervorrufen kann, transfusionsbedingte Dyspnoe (Atemnot) und eine Transfusionshämolyse, insbesondere bei einer Gabe von mehr als 20 Erythrozytenkonzentraten pro Jahr (22, 23).

Insbesondere bei Patientinnen und Patienten unter Behandlung mit einem C5-Inhibitor können Erythrozyten-Transfusionen problematisch sein. Da die Behandlung mit C5-Inhibitoren dem hohen Eisenverlust, der typisch für PNH-Patientinnen und Patienten ist, entgegenwirkt, können Erythrozyten-Transfusionen zu einer Eisenüberladung führen (24). Eine Eisenüberladung kann in Herzmuskelschwäche, Herzrhythmusstörungen, Leberfunktionsstörungen und Insuffizienz der Nebenschilddrüse, Schilddrüse, Hirnanhangs- und Bauchspeicheldrüse resultieren (23, 25). Gleichzeitig sind bis zu 36 % der Patientinnen und Patienten unter Therapie mit C5-Inhibitoren mitunter aufgrund der mangelnden Kontrolle der extravasalen Hämolyse weiterhin auf Erythrozyten-Transfusionen angewiesen (26, 27).

Aufgrund der genannten Risiken der Transfusion von Erythrozytenkonzentraten und den damit verbundenen, teils schwerwiegenden Symptomen bis hin zum Tod, ist die Transfusionsvermeidung als bedeutender patientenrelevanter Endpunkt einzuschätzen. Zudem ist die Unabhängigkeit von Transfusionen bei Patientinnen und Patienten mit Myelodysplastischem Syndrom (MDS), einer ebenfalls hämatologischen Erkrankung, mit einer besseren gesundheitsbezogenen Lebensqualität assoziiert. Diese Patientinnen und Patienten präferieren die Freiheit von Transfusionen. Einige Patientinnen und Patienten würden zur Erreichung von Transfusionsfreiheit sogar eine kürzere Lebensdauer in Kauf nehmen (28). Diese Daten sind auf Patientinnen und Patienten mit PNH übertragbar, da bei beiden Erkrankungen die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten der Hauptbestandteil der supportiven Therapie ist (20, 29).

Darüber hinaus ist laut der Richtlinie Hämotherapie der Bundesärztekammer im Rahmen des Patient Blood Managements vor der Substitutionsbehandlung mit Blutprodukten patientenindividuell anhand jeweils aktueller Befunde zu prüfen, ob andere Maßnahmen geeignet sind, chronische oder akute Mangelzustände zu beheben und so Transfusionen mit Blutprodukten zu vermeiden. Dazu zählen die Optimierung des Erythrozytenvolumens, die Minimierung von Blutungen und Blutverlusten sowie die Erhöhung und Ausschöpfung der Anämietoleranz (30). Außerdem sollte gemäß der Querschnitts-Leitlinien der Bundesärztekammer zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten bei jeder Patientin und jedem Patienten mit einer akuten oder chronischen Anämie der Versuch unternommen werden, die Ursache der Anämie zu klären und gegebenenfalls eine kausale Therapie einzuleiten. Durch eine restriktive Indikationsstellung zur Erythrozyten-Transfusion soll die Exposition mit Fremdblut vermindert werden (31).

Der Endpunkt Transfusionsvermeidung bereits in den früheren Nutzenbewertungsverfahren des Wirkstoffes Ravulizumab in der Indikation PNH (Erwachsene und pädiatrische Population) sowie in der Nutzenbewertung zu Pegcetacoplan als patientenrelevant anerkannt (32-34). Auch in einer weiteren bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten auftretenden hämatologischen Erkrankung, der transfusionsabhängigen β -Thalassämie, ist die Transfusionsvermeidung aufgrund der damit einhergehenden möglichen Komplikationen als patientenrelevanter Endpunkt anerkannt worden (35).

Zusammenfassend betrachtet handelt es sich bei dem Endpunkt Transfusionsvermeidung für die vorliegenden Patientinnen und Patienten um einen validen und patientenrelevanten Endpunkt der Kategorie Morbidität.

Veränderung des LDH-Wertes

Operationalisierung

Die Veränderung des LDH-Wertes gegenüber Baseline war definiert als der Unterschied des LDH-Wertes bei Baseline – definiert als Durchschnitt aller verfügbaren Messwerte vor der ersten Dosis des Studienmedikaments – und Woche 12 der Studie.

Patientenrelevanz

Bei einer Hämolyse werden neben Hämoglobin andere Zellkomponenten, einschließlich der LDH, in die Blutgefäße freigesetzt. Aus diesem Grund dient das Enzym LDH als ein biochemischer Marker für das Vorliegen einer Hämolyse (9). Im diagnostischen Kontext ist in der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e. V. (DGHO) die LDH-Konzentration ebenfalls als Hämolyse-Parameter festgesetzt. Anhand des LDH-Wertes, als Marker des Ausmaßes der IVH, wird das Therapieansprechen beurteilt (9). Dementsprechend wurde die Hämolyse in der ALPHA-Studie anhand des LDH-Wertes der Patientinnen und Patienten untersucht.

Die LDH-Werte bei einer IVH können bis um ein Zehnfaches erhöht sein, verglichen mit der oberen Normgrenze (8). Dabei ist ein LDH-Wert von $\geq 1,5$ fach der oberen Normgrenze bereits assoziiert mit einem erhöhten Thrombose- und Mortalitätsrisiko. Ebenfalls konnte bei PNH-Patientinnen und Patienten mit einem LDH-Wert von $\geq 1,5$ fach der oberen Normgrenze eine signifikant höhere Prävalenz an Dyspnoe, Hämoglobinurie, abdominellen und Brustschmerzen, skleralem Ikterus und Dysphagie als bei Patientinnen und Patienten mit niedrigerem LDH-Wert gezeigt werden. Zudem wurde bei einem größeren Anteil an Patientinnen und Patienten, die einen erhöhten LDH-Wert aufwiesen, eine zurückliegende Thrombose festgestellt als bei Patientinnen und Patienten mit einem LDH-Wert von $\leq 1,5$ fach der oberen Normgrenze (36). Außerdem konnte eine direkte Korrelation zwischen einem erhöhten LDH-Wert und einem erhöhtem Mortalitätsrisiko sowie einem Risiko für schwerwiegende Komplikationen, wie Thrombosen, nachgewiesen werden (36-38).

Obwohl vor allem die IVH mit einem signifikanten Anstieg des LDH-Wertes einhergeht, kann auch bei einer extravasalen Hämolyse ein leichter Anstieg der Werte ($\leq 1,5$ fach der oberen Normgrenze) beobachtet werden. Somit kann der LDH-Wert entscheidend bei der Unterscheidung zwischen intravasaler und extravasaler Hämolyse sein (20, 39).

Zusammenfassend besitzt die LDH eine wichtige klinische Bedeutung für die Diagnostik der PNH und die Überwachung des Krankheitsverlaufs bzw. der therapeutischen Wirksamkeit eines Komplementinhibitors. Der Parameter LDH dient der Feststellung und Einordnung der Schwere der hämolytischen Aktivität, da viele erkrankungsspezifische Symptome und Risiken der PNH direkt aus der Hämolyse resultieren und dadurch entsprechende Manifestationen mit einem erhöhten LDH-Wert korrelieren.

Somit handelt es sich bei dem Endpunkt „Veränderung des LDH-Wertes“ um einen validen, patientenrelevanten Endpunkt zur Erfassung der Morbidität von PNH-Patientinnen und Patienten.

Veränderung der absoluten Retikulozytenzahl

Operationalisierung

Die Veränderung der Retikulozytenzahl war definiert als der Unterschied der Retikulozytenzahl zu Baseline gegenüber der Woche 12 in der Studie.

Patientenrelevanz

Retikulozyten sind Vorläuferzellen der Erythrozyten und eine Erhöhung der Anzahl dieser unreifen Erythrozyten ist daher ein Indikator für die Knochenmarkaktivität zur Regeneration der zerstörten Erythrozyten. Dabei steigt die Retikulozytenzahl sowohl nach intravasaler sowie nach extravasaler Hämolyse an (8). Da die extravasale Hämolyse durch terminale C5-Inhibition nicht aufgehalten werden kann, bleibt bei einem kleinen Teil der Patientinnen und Patienten – denjenigen, die eine klinisch relevante EVH aufweisen – auch unter C5-Inhibitor Behandlung weiterhin eine erhöhte Retikulozytenzahl bestehen (11).

Laut der DGHO-Leitlinie zur PNH wird das Therapieansprechen bei PNH-Patientinnen und Patienten, neben dem Hb- und dem LDH-Wert, auch anhand der Retikulozytenzahl beurteilt. Ein mangelndes Therapieansprechen sowie ein anhaltender Transfusionsbedarf, wie sie bei Patientinnen und Patienten mit klinisch relevanter EVH auftreten, werden daher einerseits mit anämischen Hb-Werten und andererseits mit einer abnormal erhöhten Retikulozytenzahl in Verbindung gebracht. Dementsprechend kann ein gutes Therapieansprechen bei PNH-Patientinnen und Patienten durch die Normalisierung des Hb-Wertes in den Normbereich und durch die Senkung der Retikulozytenzahl erreicht werden (20).

Zusammenfassend betrachtet sind Retikulozytenzahl-assoziierte Endpunkte für Patientinnen und Patienten im vorliegenden AWG als patientenrelevant einzuordnen.

FACIT-Fatigue-Skala

Operationalisierung

Der FACIT-Fatigue (Version 4.0) stellt ein Fatigue-spezifisches Modul des Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) Fragebogens dar, mittels welchem die Patientinnen und Patienten ihre Fatigue und deren Auswirkungen beurteilen konnten.

Der Fragebogen umfasst 13 Items von welchem jedes Item auf einer 5-Punkte-Likert-Skala von 0 (überhaupt nicht) bis 4 (sehr stark) bewertet werden konnte. Die Gesamtskalenwerte liegen im Bereich von 0 bis 52 Punkten, wobei niedrigere Werte eine höhere Symptombelastung anzeigen.

Patientenrelevanz

Mittels der FACIT-Fatigue-Skala können relevante und wichtige Symptome, das alltägliche Funktionsniveau sowie der Gesundheitszustand und die Lebensqualität von PNH-Patientinnen und Patienten adäquat abgebildet werden (40). Die FACIT-Fatigue-Skala wurde bereits in den Phase 3-Studien TRIUMPH und SHEPHERD erfolgreich zur Erfassung der Fatigue unter einer Behandlung mit Eculizumab eingesetzt (41, 42). In den Nutzenbewertungen der Wirkstoffe Ravulizumab und Pegcetacoplan wurde die mit der FACIT-Fatigue-Skala erhobene Fatigue vom G-BA im Anwendungsgebiet der PNH sowohl bei erwachsenen als auch bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten als patientenrelevant bewertet (32-34).

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

Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30*Operationalisierung*

Der patientenberichtete Endpunkt zur Symptomatik wurde anhand der Symptomskalen des European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 Scale (EORTC QLQ-C30) Fragebogens erfasst. Der EORTC QLQ-C30 (Version 3.0) besteht aus Single- und Multi-Item-Skalen und umfasst unterschiedliche Subskalen, deren Inhalte von den Patientinnen und Patienten selbst berichtet werden: 5 Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion), eine Skala, die der Erfassung des globalen Gesundheitsstatus und der Lebensqualität dient, drei Symptomskalen (Fatigue, Schmerzen, Übelkeit und Erbrechen) sowie einzelne Items zur Bewertung weiterer Symptome (Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Obstipation, Diarrhö) sowie finanzieller Schwierigkeiten. Die Patientinnen und Patienten bewerten jedes der ersten 28 Items auf Basis einer 4-Punkte-Likert-Skala von 1 (überhaupt nicht) bis 4 (sehr). Die Bewertung der letzten beiden Items, die die allgemeine Gesundheit und Lebensqualität von Patientinnen und Patienten erfassen, erfolgt anhand einer Skala von 1 (sehr schlecht) bis 7 (ausgezeichnet). Das Punktebewertungsverfahren des EORTC QLQ-C30 zur Berechnung der Rohwerte der Einzelskalen ist in der untenstehenden Tabelle dargestellt. Folgende Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 wurden unter dem Endpunkt Morbidität erfasst:

	Spanne ^a	Anzahl an Items
Fatigue	3	3
Übelkeit und Erbrechen	3	2
Schmerzen	3	2
Dyspnoe	3	1
Schlaflosigkeit	3	1
Appetitverlust	3	1
Obstipation	3	1
Diarrhö	3	1
Finanzielle Schwierigkeiten	3	1

	Spanne ^a	Anzahl an Items
a: Die Spanne gibt die Differenz zwischen der möglichen maximalen und minimalen Antwort einzelner Items an. Für Multi-Item-Skalen wurde ein Mittelwert aus allen Items für diese Skala ermittelt.		

Es wurden Rohwerte für jede Skala berechnet, indem die Einzel-Punktzahlen der betreffenden Items aufsummiert und anschließend durch die Anzahl aller beantworteten Items dividiert wurde. Die Rohwerte wurden danach durch lineare Transformation in eine Skala von 0–100 umgewandelt, so dass für die Symptomskalen höhere Werte einer größeren Ausprägung des Symptoms entsprechen. Wenn mehr als 50 % der Items einer Multi-Item Skala vorhanden waren, wurde ein Gesamtscore für die Skala berechnet. Wenn jedoch mehr als 50 % der Items in einer Skala fehlten, wurde der Skalenwert nicht berechnet.

Patientenrelevanz

Die Beurteilung der Symptomatik durch die betroffenen Patientinnen und Patienten ist von hoher Bedeutung für die Bewertung eines neuen Arzneimittels, so auch insbesondere im vorliegenden AWG. Die für die PNH charakteristischen Symptome wie Anämie, Dyspnoe und Fatigue können für die Patientinnen und Patienten sehr belastend sein (20). Daher sind die Aufrechterhaltung des guten Gesundheitszustandes und die Verbesserung der Symptomatik wichtige Therapieziele und von Relevanz für die betroffenen Patientinnen und Patienten. Mithilfe der EORTC QLQ-C30 Symptomskalen kann die Symptomatik beurteilt und unter Behandlung mit einem C5-Inhibitor weiterhin bestehenden Symptome aus der Sicht der Patientinnen und Patienten bewertet werden.

Die EORTC QLQ-C30 Symptomskalen sind validiert zur Untersuchung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Symptomatik bei Krebspatientinnen und -patienten. Die Übertragbarkeit dieser Fragen auf den PNH-Kontext wurde in einer Studie getestet, bei der PNH-Patientinnen und Patienten wurden zur Relevanz der Fragebögen und Items befragt. Mehr als die Hälfte der Items wurde hierbei als relevant betrachtet (43).

Es handelt sich daher bei den EORTC QLQ-C30 Symptomskalen um einen patientenrelevanten Endpunkt, der die Symptome der PNH-Patientinnen und Patienten aus deren Sicht beurteilt.

Allgemeiner Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS

Operationalisierung

Die European Quality of Life Five-Domain Scale 3-Level Scale (EQ-5D-3L) stellt ein standardisiertes Instrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie des Gesundheitszustandes dar und wurde von der EuroQol Group entwickelt. Der European Quality of Life Five-Domain Scale (EQ-5D) besteht aus einer deskriptiven Beschreibung des Gesundheitszustandes und einer visuellen Analogskala (VAS) (44).

Der allgemeine Gesundheitszustand wurde anhand der VAS des EQ-5D-Fragebogens ermittelt. Hierbei schätzen die Patientin und der Patient anhand der VAS seinen Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 bis 100 ein, wobei 0 für den schlechtesten vorstellbaren Gesundheitszustand und 100 für den besten vorstellbaren Gesundheitszustand steht.

Patientenrelevanz

Die Patientinnen und Patienten im AWG werden durch Komplikationen des Krankheitsverlaufs stark in ihren Fähigkeiten, wie normalen Alltagsaktivitäten nachzugehen, eingeschränkt. Bei allgemein besserem Gesundheitszustand nehmen auch erforderliche Therapiemaßnahmen ab sowie Alltagsaktivitäten zu (40). Der allgemeine Gesundheitszustand von PNH-Patientinnen und Patienten ist daher direkt gekoppelt an deren Lebensqualität – was gemäß des IQWiG Methodenpapiers und der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) ein wichtiger patientenrelevanter Endpunkt einer klinischen Untersuchung darstellt (5, 45).

Die EQ-5D VAS gilt als ein weit verbreitetes und valides Instrument zur standardisierten Erhebung des Gesundheitszustandes durch die Patientinnen und Patienten. Die EQ-5D VAS ist für die deutsche Bevölkerung validiert, wodurch eine objektive Interpretation der gewonnen Ergebnisse gewährleistet werden kann (46). Die Erhebung Gesundheitszustandes mittels EQ-5D VAS wurde bereits in Nutzenbewertungsverfahren zu anderen Indikationen als relevant angesehen und vom G-BA herangezogen (47, 48).

Auf Basis der Relevanz sowie der in anderen Indikationen durch den G-BA anerkannten Erhebung des Endpunkts, handelt es sich beim Endpunkt „Allgemeiner Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS“ um einen validen und patientenrelevanten Endpunkt.

WPAI:ANS

Operationalisierung

Der Work Productivity and Activity Impairment (WPAI)-Fragebogen ist ein validiertes Instrument zur Messung der Beeinträchtigungen sowohl im Arbeitsleben als auch bei alltäglichen Aktivitäten (49). Der WPAI:ANS ist ein krankheitsspezifischer Fragebogen, der die Auswirkungen der Anämiesymptome auf die Arbeitsfähigkeit der Patientinnen und Patienten und ihre Bewältigung von Alltagsaktivitäten erfasst.

Der WPAI:ANS besteht aus 6 Fragen, die sich auf die Produktivität, die Arbeitsfähigkeit und die Fähigkeit zur Durchführung von Aktivitäten des täglichen Lebens beziehen:

- 1) Derzeitige Berufstätigkeit (ja/nein)
- 2) Versäumte Arbeitszeit aufgrund von Anämiesymptomen
- 3) Versäumte Arbeitszeit aus anderen Gründen
- 4) Tatsächlich geleistete Arbeitsstunden
- 5) Stärke der Auswirkung der Anämiesymptome auf die Produktivität bei der Arbeit

- 6) Stärke der Auswirkung der Anämiesymptome auf normale tägliche Aktivitäten (ausgenommen Berufstätigkeit)

Die Patientinnen und Patienten bewerten dabei jeweils ihre Beeinträchtigungen während der letzten 7 Tage.

Die Fragen 5 und 6 werden von den Patientinnen und Patienten auf einer Skala von 0 (Anämiesymptome hatten keine Auswirkungen auf meine Arbeit bzw. tägliche Aktivität) bis 10 (Anämiesymptome haben mich völlig am Arbeiten bzw. an meinen täglichen Aktivitäten gehindert) bewertet. Die Ergebnisse wurden als prozentuale Verschlechterung angegeben (0 bis 100 %), wobei eine höhere Prozentzahl eine stärkere Verringerung der Produktivität und der täglichen Aktivitäten anzeigt.

Um die Auswirkungen der PNH-bedingten Anämie auf die Alltagsaktivitäten zu bewerten, wird die Frage 6 herangezogen.

Patientenrelevanz

Da die Behandlung mit C5-Inhibitoren auf die IVH abzielt, weisen folglich die Patientinnen und Patienten mit residualer hämolytischer Anämie aufgrund der klinisch signifikanten EVH ein unvollständiges Ansprechen auf. Die weiterhin vorliegende Anämie bei den Patientinnen und Patienten im AWG ist u. a. mit Fatigue und Transfusionsbedarf verbunden, was sich dementsprechend negativ auf Alltagsaktivitäten und letztendlich auch auf die Lebensqualität auswirkt (50-52). Die Fatigue und ihre Auswirkungen auf die Lebensqualität wurden mittels des EORTC-QLQ-C30 und der FACIT-Fatigue-Skala erhoben. Diese Fragebögen erfassen jedoch nicht die Auswirkungen der Anämie-Symptome auf das tägliche Aktivitätsniveau der Patientinnen und Patienten. In Anbetracht der starken Korrelation zwischen den Aktivitäten des täglichen Lebens und der Lebensqualität (53), ist die Erfassung des Aktivitätsniveaus der Patientinnen und Patienten wichtig, um ein umfassendes Gesamtbild ihres Gesundheitszustandes zu erhalten. Frage 6 des WPAI:ANS wird daher als patientenrelevant für die Quantifizierung des Ausmaßes der Beeinträchtigung der täglichen Aktivitäten von PNH-Patientinnen und Patienten durch Anämiesymptome angesehen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30

Operationalisierung

Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 (Version 3.0) erfasst. Der Fragebogen beinhaltet eine Anzahl von insgesamt 30 Fragen (Items) mit Bezug zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Das Punktebewertungsverfahren des EORTC QLQ-C30 zur Berechnung der Rohwerte der Einzelskalen ist in der untenstehenden Tabelle dargestellt. Folgende Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 wurden unter dem Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität erfasst:

	Spanne ^a	Anzahl an Items
Globaler Gesundheitsstatus	6	2
Funktionskalen		
Körperliche Funktion	3	5
Rollenfunktion	3	2
Emotionale Funktion	3	4
Kognitive Funktion	3	2
Soziale Funktion	3	2
a: Die Spanne gibt die Differenz zwischen der möglichen maximalen und minimalen Antwort einzelner Items an. Für Multi-Item-Skalen wurde ein Mittelwert aus allen Items für diese Skala ermittelt.		

Die detaillierte Beschreibung des EORTC QLQ-C30 befindet sich im Abschnitt zur Operationalisierung des Endpunkts „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30“.

Patientenrelevanz

Die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patientinnen und Patienten erfolgte anhand des EORTC QLQ-C30. Ausführungen bezüglich der Akzeptanz des EORTC QLQ-C30 befinden sich zuvor im Abschnitt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30“.

Die Anwendung des EORTC QLQ-C30 zur Erfassung des Funktionsniveaus, der Symptomatik und der Lebensqualität von Patientinnen und Patienten im AWG ist demnach valide und es handelt sich bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen anhand des EORTC QLQ-C30, um einen patientenrelevanten Endpunkt der Kategorie Lebensqualität.

Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

Operationalisierung

In der Studie ALPHA wurden alle unter der Behandlung auftretenden unerwünschten Ereignisse (Treatment emergent adverse events, TEAE) erfasst, die ab dem Zeitpunkt der ersten Dosis Danicopan und bis zu 30 Tage nach Abbruch der Danicopan-Behandlung auftraten. Die Kodierung der unerwünschten Ereignisse (UE) erfolgte gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 25.1 und die Einstufung des Schweregrads anhand der National Cancer Institute (NCI)-Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0. Die Darstellung der TEAE erfolgt sowohl für die Gesamtraten als auch kategorisiert nach Schweregrad. Folgende Analysen werden dargestellt:

Jegliche UE

Der Begriff „unerwünschtes Ereignis“ ist definiert als jedes unerwünschte medizinische Ereignis im Zusammenhang mit der Anwendung eines Arzneimittels bei Patientinnen und Patienten, unabhängig davon, ob es als arzneimittelbezogen angesehen wird oder nicht. Ein TEAE ist definiert als ein unerwünschtes Ereignis, das während der Behandlung auftritt,

nachdem es vor der Behandlung nicht aufgetreten ist, oder sich im Vergleich zum Zustand vor der Behandlung verschlechtert.

Nicht schwere (CTCAE Grad < 3) unerwünschte Ereignisse

- Grad 1 (mild): asymptomatisch oder mild symptomatisch; nur klinische oder diagnostische Beobachtung; Intervention nicht angezeigt
- Grad 2 (moderat): minimale, lokale oder nicht-invasive Intervention angezeigt.

Schwere (CTCAE Grad \geq 3) unerwünschte Ereignisse

- Grad 3 (schwer oder medizinisch bedeutend): nicht unmittelbar lebensbedrohlich, Hospitalisierung bzw. Verlängerung der Hospitalisierung angezeigt;
- Grad 4 (lebensbedrohlich): lebensbedrohliche Folgen; dringende Intervention erforderlich
- Grad 5 (Tod): Tod aufgrund eines unerwünschten Ereignisses

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

Ein SUE ist jegliches unerwünschte medizinische Ereignis, das bei einer beliebigen Dosis auftritt und mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt:

- zum Tod führt
- lebensbedrohlich ist
- einem Krankenhausaufenthalt oder einer Verlängerung eines bestehenden Krankenhausaufenthaltes erfordert
- zu andauernder oder signifikanter Behinderung/Unfähigkeit führt
- eine kongenitale Anomalie bzw. einen Geburtsfehler nach sich zieht
- ein medizinisch bedeutsames Ereignis oder eine Reaktion ist

Ein bereits im Voraus geplanter Krankenhausaufenthalt, eine protokollspezifische Krankenhausaufnahme, Entlastungspflege, Aufnahme zur Behandlung einer (zum Zeitpunkt des Screenings bekannten) Vorerkrankung, die nicht mit dem Auftreten eines neuen UE oder der Verschlimmerung der Vorerkrankung verbunden war oder ambulante Verfahren wurden nicht als SUE erfasst.

Therapieabbruch aufgrund von UE

Als Ereignis wurden alle Therapieabbrüche erfasst, die aufgrund eines UE erfolgten.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI)

Folgende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse wurden erfasst:

- Meningokokken-Infektionen
- Erhöhung der Leberenzyme

Unerwünschte Ereignisse nach System Organ Class (SOC)/Preferred Terms (PT)

Die Auswertung der UE nach SOC/PT umfasste diejenigen UE, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten oder bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten, sowie diejenigen SUE und schweren UE, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten oder bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten auftraten. UE, die zum Therapieabbruch führten, wurden auf SOC/PT-Ebene deskriptiv abgebildet.

Patientenrelevanz

In der Studie ALPHA wurden alle UE gemäß MedDRA eingestuft und dokumentiert. Der Schweregrad eines UE wurde anhand der CTCAE beurteilt. Damit erfolgte die Erhebung von unerwünschten Ereignissen nach den allgemein anerkannten Standards.

Gemäß des 5. Kapitels § 3 Nr. 1 der Verfo des G-BA stellt der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich [...] der Verringerung von Nebenwirkungen“ dar (4). Unerwünschte Wirkungen bedeuten einen individuell wahrgenommenen oder objektiv feststellbaren physischen oder psychischen Schaden für die Patientin und den Patienten, der zu Verkürzung der Lebenserwartung, Erhöhung der Morbidität oder Beeinträchtigung der Lebensqualität führt oder führen kann (5).

Somit sind therapiebedingte, aufgetretene UE patientenrelevant.

Hospitalisierung

Operationalisierung

Der Endpunkt „Hospitalisierung“ wurde anhand des Fragebogens zur Inanspruchnahme von Gesundheitsressourcen (HRU, Healthcare Resource Utilization) operationalisiert. Der Prüfarzt oder die beauftragte Person dokumentierte im Studienzeitraum für jede Studienteilnehmerin und jeden Studienteilnehmer folgende Parameter:

- 1) Wie oft haben Sie einen medizinischen Leistungserbringer für die Behandlung der PNH aufgesucht?
- 2) Wie oft wurden Sie in eine Notaufnahme zur Behandlung der PNH eingeliefert?
- 3) Wie oft wurden Sie in ein Krankenhaus zur Behandlung der PNH aufgenommen?
- 4) Wie oft war der Urin dunkel gefärbt?

5) Wie oft blieben Sie der Arbeit aufgrund von Symptomen der PNH fern?

Zur Beurteilung der Hospitalisierung aufgrund der PNH werden die Frage 2) und 3) verwendet.

Patientenrelevanz

Hospitalisierungen wirken sich direkt auf die Wahrnehmung von Funktionen und Aktivitäten der Patientinnen und Patienten aus und sind somit patientenrelevant. Darüber hinaus werden Patientinnen und Patienten in der Regel nur dann stationär behandelt, wenn die Krankheitssymptome so schwerwiegend sind, dass eine ambulante Versorgung nicht mehr ausreichend ist. Zudem entspricht der Nutzen eines Arzneimittels gemäß § 2 Satz 3 AM-NutzenV „dem patientenrelevanten therapeutischen Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“. Der Endpunkt Hospitalisierung aufgrund der PNH wird demnach als patientenrelevant angesehen.

Auswertungsmethodik

Behandlungsphasen

Die Studie ALPHA unterteilt sich in die nachfolgenden Behandlungsphasen:

- Behandlungsphase 1 (Treatment Period 1 [TP1]; 12 Wochen, randomisiert, doppelblind, Placebo-kontrolliert): Die Patientinnen und Patienten erhielten entweder Danicopan + Ravulizumab oder Eculizumab versus Placebo + Ravulizumab oder Eculizumab.
- Behandlungsphase 2 (Treatment Period 2 [TP2]; 12 Wochen): Nach Woche 12 wechselten alle Patientinnen und Patienten des Placebo-Arms zu Danicopan + Ravulizumab oder Eculizumab.
- Long-term Extension (LTE): Nach Abschluss von TP2 (Woche 24) konnten die Patientinnen und Patienten in das erste Jahr der LTE übergehen. Im Anschluss daran hatten die Patientinnen und Patienten die Möglichkeit, die Teilnahme an dieser Studie zu beenden oder mit dem zweiten Jahr der LTE optional fortzufahren.

Eine ausführliche Beschreibung der Behandlungsphasen befindet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1. In Abschnitt 4.3.1.3 werden primär die Ergebnisse zu Woche 12 (TP1) dargestellt. Ergänzend werden ebenfalls die Auswertungen zu TP2 und LTE deskriptiv gezeigt, um die Langzeiteffekte zu darzulegen.

Datenschnitte

Für die Studie ALPHA wurden bislang vier Datenschnitte durchgeführt (siehe Tabelle 4-3).

Tabelle 4-3: Übersicht zu den Datenschnitten in der ALPHA-Studie

Datenschnitt	Datum	Analysierte Studienpopulationen	N
1. Datenschnitt (Interimsanalyse 1, IA1)	28. Juni 2022	Modified Full Analysis Set (IA1)	63
		Safety Analysis Set (IA1)	73
2. Datenschnitt (Interimsanalyse 2, IA2)	20. September 2022	Modified Full Analysis Set (IA2)	63
		Safety Analysis Set (IA2)	86
3. Datenschnitt (Interimsanalyse 3, IA3)	31. März 2023	Modified Full Analysis Set (IA3)	83
		Safety Analysis Set (IA3)	86
4. Datenschnitt	März 2024	Noch nicht bekannt.	

Die präspezifizierte Interimsanalyse (IA1; 1. Datenschnitt vom 28.06.2022) wurde durchgeführt, als 75 % der Patientinnen und Patienten (N = 63) das Ende der Placebo-kontrollierten Behandlungsphase (TP1; 12 Wochen) erreichten. Die primären und wichtigen sekundären Endpunkte zu Woche 12 wurden durch das Data Monitoring Committee (DMC) analysiert und führten auf Basis der positiven Ergebnisse zur Entscheidung der Entblindung gemäß der DMC-Empfehlung nach präspezifiziertem Plan hinsichtlich der Interimsanalyse.

Die Interimsanalyse wurde wiederholt (IA2; 2. Datenschnitt vom 20.09.2022), als dieselben 63 Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer des Modified Full Analysis Set (mFAS) das Ende der Behandlungsphase 2 (TP2; 24 Wochen) erreichten (entweder abgeschlossen oder abgebrochen), um eine kumulative und umfassende Bewertung aller Endpunkte zu Woche 24 zu erhalten. Darüber hinaus wurde für alle 86 randomisierten Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer die Sicherheit ausgewertet. Die Ergebnisse der primären und wichtigen sekundären Endpunkte waren von IA1 zu IA2 gleichgeblieben.

Zum Zeitpunkt des 3. Datenschnittes vom 31.03.2023 (IA3) war die Randomisierung in die Studie ALPHA vollständig abgeschlossen. Das mFAS umfasste zu diesem Zeitpunkt alle randomisierten Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer, mit Ausnahme von drei Patientinnen und Patienten im Placebo/Danicopan-Arm, deren 12-wöchige erste Behandlungsphase (TP1) aufgrund eines vorzeitigen Wechsels von Placebo zu Danicopan nach einer positiven Interimsanalyse und einer Empfehlung des DMC verkürzt wurde (N = 83). Alle Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer hatten mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten (SAS: N = 86). Die Ergebnisse zum IA3 zeigten keine Abweichungen gegenüber IA1 und IA2.

Die im Dossier dargestellten Ergebnisse basieren demnach auf dem 3. Datenschnitt vom 31. März 2023, zu welchem **alle** in die Studie randomisierten Patientinnen und Patienten die Behandlungswoche 24 erreicht und damit die randomisierte Behandlungsphase 1 (TP1) und unverblindete Behandlungsphase 2 (TP2) abgeschlossen haben.

Mit dem 4. Datenschnitt im März 2024 ist die unverblindete LTE-Phase der Studie ALPHA nun ebenfalls abgeschlossen. Der noch nicht vorliegende finale Studienbericht wird nachgereicht, sobald dieser verfügbar ist. Der zusätzliche Informationsgewinn im Rahmen des 4. und damit finalen Datenschnittes wird sich aufgrund der bereits abgeschlossenen TP1 und TP2 ausschließlich auf die Daten der LTE auswirken.

Auswertungspopulation

Für die Darstellung der Ergebnisse zum 3. Datenschnitt wurden nachfolgende Auswertungspopulationen definiert:

Modified Full Analysis Set (mFAS)

Das modified Full Analysis Set (mFAS) ist die Primärpopulation für die Analysen zur klinischen Wirksamkeit und umfasst alle Patientinnen und Patienten, die in die Studie randomisiert wurden abzüglich von drei Patientinnen und Patienten im Placebo-Arm, deren 12-wöchige erste Behandlungsphase (TP1) aufgrund eines vorzeitigen Wechsels von Placebo zu Danicopan nach einer positiven Interimsanalyse und einer Empfehlung des DMC verkürzt wurde. Das mFAS wurde für die Analyse der Endpunkte zur Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie für den Endpunkt Hospitalisierung herangezogen und nach den zugewiesenen Behandlungsarmen ausgewertet.

Safety Analysis Set (SAS)

Das Safety Analysis Set (SAS) umfasst alle Patientinnen und Patienten, die in die Studie randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienmedikation (Danicopan oder Placebo jeweils in Kombination mit einem C5-Inhibitor (Eculizumab oder Ravulizumab)) in TP1 erhalten haben. Das SAS wurde für die Sicherheitsanalysen verwendet und basiert auf der Behandlung, die die Patientinnen und Patienten tatsächlich erhalten haben.

In der TP2 wechselten 27 Patientinnen und Patienten aus dem Placebo-Arm, die in der randomisierten TP1 die Behandlung mit Placebo + Ravulizumab bzw. Eculizumab erhalten hatten, zu Danicopan + Ravulizumab bzw. Eculizumab. Für die Sicherheitsanalysen der TP2 und der LTE wurden diese Patientinnen und Patienten als Therapiewechler („Placebo > Danicopan“) getrennt von den Patientinnen und Patienten ausgewertet, die in TP1 ursprünglich zur Behandlung mit Danicopan randomisiert worden waren.

Die Zusammenfassungen demografischer Merkmale und Baseline-Charakteristika basierte auf dem SAS. Dies ist darin begründet, da zum Zeitpunkt des 3. Datenschnittes alle Patientinnen und Patienten, die in die Studie ALPHA randomisiert wurden, auch mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Gemäß den vorhergehenden Ausführungen befinden sich drei Patientinnen und Patienten nicht im mFAS, sodass das mFAS nicht alle in die Studie randomisierten Teilnehmerinnen und Teilnehmer umfasst.

Darstellung der Endpunkte

Die zuvor genannten patientenrelevanten Endpunkte aus der Studie ALPHA werden für beide Behandlungsarme beschrieben und verglichen. Im Fokus stehen für die Ableitung des Zusatznutzens die Auswertungen zur kontrollierten TP1. Die gesamtheitlichen Daten zur TP2 und LTE werden deskriptiv und ergänzend im separaten Anhang 4-G dargestellt. Ebenfalls im separaten Anhang 4-G sind die Werte einzelner Studienvisiten der TP1 dargestellt.

Dichotome Endpunkte

Für dichotome Endpunkte wird die Angabe der Anteil an Ereignissen und des Prozentsatzes (n/N (%)) sowie das relative Risiko (RR), die Odds Ratio (OR) und die Risikodifferenz (RD) ausgewiesen und die jeweiligen 95 %-Konfidenzintervalle (95 %-KI) wurden anhand der Clopper-Pearson-Methode sowie die p-Werte mittels exakten Tests nach Fisher bestimmt

Kontinuierliche Endpunkte

Zur Auswertung der kontinuierlichen Endpunkte wird die Mixed Models for Repeated Measures (MMRM)-Analyse verwendet. Das Modell umfasste feste, kategoriale Effekte der Behandlungsgruppe, der Studienvisite und der Interaktion zwischen Behandlungsgruppe und Studienvisite sowie die kontinuierlichen, festen Stratifikationsfaktoren Transfusionsanamnese (> 2 versus ≤ 2 Transfusionen innerhalb von 6 Monaten vor dem Screening) und Hb-Wert ($< 8,5$ g/dl versus $\geq 8,5$ g/dl) zum Zeitpunkt des Screenings. Es wurde eine unstrukturierte Kovarianzstruktur verwendet.

Die Darstellung erfolgt anhand der deskriptiven statistischen Maße Patientenanteil n/N in %, Mittelwert (MW) und Standardabweichung (SD). Darüber hinaus werden die Veränderungen zu Baseline anhand des Least square (LS)-Mean und zugehörigen Standardfehlers (SE) und 95 %-KI dargestellt. Für den Vergleich zwischen den Studienarmen wird, neben der Differenz der LS-Mean-Veränderung (Δ LS-Mean) sowie des zugehörigen SE, 95 %-KI und p-Wertes aus der zuvor beschriebenen MMRM-Analyse gegenüber Baseline sowie die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) in Form von Hedges' g und zugehörigen 95 %-KI nach Goulet-Pelletier & Cousineau berechnet und ausgewiesen. (54)

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-

Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁵ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁶ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{7, 5} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Eine Meta-Analyse wurde im vorliegenden Dossier nicht durchgeführt, da mit der Studie ALPHA nur eine relevante RCT im AWG vorlag.

⁵ Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

⁶ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

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

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Es wurden Sensitivitätsanalysen in der Studie ALPHA durchgeführt, um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen und den Behandlungseffekt unter alternativen Annahmen zum Mechanismus fehlender Daten zu bewerten (siehe dazu Anhang 4-E). Die Sensitivitätsanalysen bestätigen die Ergebnisse der Primäranalyse und werden für die vorliegende Nutzenbewertung nicht dargestellt.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die

Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

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

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

Subgruppenanalysen dienen der Bewertung potenzieller Unterschiede in den Ergebnissen klinischer Studien für verschiedene Subpopulationen mit dem Ziel, spezifische Nutzenprofile für unterschiedliche Patientenkohorten zu identifizieren. Im vorliegenden Dossier werden Subgruppenanalysen durchgeführt, um Anhaltspunkte für die Konsistenz des Therapieeffekts und mögliche Effektmodifikationen von Danicopan zu untersuchen. Für die Auswertung patientenrelevanter Endpunkte zur Morbidität wurden die im Studienprotokoll und SAP a priori definierten Subgruppen und die bei der Randomisierung angewandten Stratifizierungsfaktoren für den primären Endpunkt und ausgewählte sekundäre Endpunkte berücksichtigt. Für die Auswertung weiterer patientenrelevanter Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit wurden die nach SGB V relevanten Subgruppen herangezogen, die eine Differenzierung des Therapieeffekts in Abhängigkeit des Alters, des Geschlechts, der Zentrums- und Ländereffekten und der Krankheitsschwere ermöglichen. Für die Studie ALPHA ergeben sich demnach folgende a priori definierte Subgruppenanalysen für den primären Endpunkt und ausgewählte sekundäre Endpunkte:

- Alter (< 65 Jahre; ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (weiblich; männlich)
- Geografische Region (Europa; Restliche Welt)
- Transfusionsanamnese im Zeitraum von 6 Monaten vor Screening (≤ 2 Transfusionen; > 2 Transfusionen; Stratifikationsfaktor)
- Hb-Wert zum Zeitpunkt des Screenings (< 8,5 g/dl; ≥ 8,5 g/dl; Stratifikationsfaktor)
- Ethnizität (asiatisch; weiß; sonstige; unbekannt)
- C5-Inhibitor Hintergrundtherapie (Ravulizumab; Eculizumab)
- Patientinnen und Patienten aus Japan (ja; nein; Stratifizierungsfaktor)

Zur Bewertung von Zentrums- und Ländereffekten wurde die Subgruppe „geographische Region“ verwendet und aufgrund der geringen Fallzahlen in den prädefinierten Trennpunkten (Nordamerika, Lateinamerika, Europa, Asien) für das Dossier eine auf den deutschen Versorgungskontext übertragbare Einteilung festgelegt (Europa; Restliche Welt). Für die Krankheitsschwere wurden die Subgruppen „Transfusionsanamnese im Zeitraum von 6 Monaten vor Screening“ sowie „Hämoglobinwert zum Zeitpunkt des Screenings“ herangezogen.

Für alle weiteren Endpunkte ergeben sich folgende *post hoc* definierte Subgruppenanalysen:

- Alter (< 65 Jahre; ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (weiblich; männlich)
- Geografische Region (Europa; Restliche Welt)
- Transfusionsanamnese im Zeitraum von 6 Monaten vor Screening (≤ 2 Transfusionen; > 2 Transfusionen; Stratifikationsfaktor)
- Hämoglobinwert zum Zeitpunkt des Screenings (< 8,5 g/dl; ≥ 8,5 g/dl; Stratifikationsfaktor)
- C5-Inhibitor Hintergrundtherapie (Ravulizumab; Eculizumab)

Charakterisierung der Trennwerte

In der Studie ALPHA basiert die Bildung von Subgruppenpopulationen für die Subgruppenanalysen auf wichtigen demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika im AWG. Die Trennpunkte der Subgruppen entsprechen allgemein gebräuchlichen Abgrenzungen oder gebräuchlichen Einteilungen im AWG.

Methodik der Subgruppenanalysen

Im Rahmen der Subgruppenanalysen wurden mögliche Effektmodifikationen bezüglich der Effektschätzer mit Hilfe des Interaktions-p-Wertes untersucht und dargestellt.

Subgruppenanalysen wurden durchgeführt, sofern jede Subgruppenkategorie mindestens zehn Studienteilnehmer umfasst oder zusätzlich bei binären Endpunkten mindestens zehn Ereignisse in einer der Subgruppenkategorien aufgetreten sind. Entsprechende Subgruppenanalysen, die aufgrund zu geringer Patienten- oder Ereigniszahlen nicht durchgeführt wurden, sind in der Übersicht der Interaktionswerte (siehe Tabelle 4-66) als n.d. (nicht durchgeführt) ausgewiesen.

Für die Nutzenbewertung wurden für jeden Endpunkt alle durchgeführten Subgruppenanalysen aus TP1 in Abschnitt 4.3.1.3.2 dargestellt. Die Berechnung der Effektschätzer erfolgte für die Subgruppen analog zu den in Abschnitt 4.2.5.2 erläuterten Methoden für die Hauptanalysen. Bei Vorliegen einer signifikanten Interaktion ($p < 0,05$) wurden die Ergebnisse für die jeweiligen Subgruppen detailliert berichtet und beschrieben. Subgruppen ohne statistisch signifikante Interaktion sind im separaten Anhang 4-G ausgewiesen. Eine Darstellung kontinuierlicher Werte und Veränderung im Vergleich zu Baseline für Subgruppen während TP2 und der LTE sind ebenfalls dem separaten Anhang 4-G zu entnehmen.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind internationale Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche⁹ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹⁰ und Rücker (2012)¹¹ vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹².

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

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

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

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

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

¹² Schöttker B, Lüthmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

¹³ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

¹⁴ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study *BMJ* 2011; 343 :d4909

¹⁵ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. *Res Synth Methods* 2013; 4(4): 291-323.

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

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genauere Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Nicht zutreffend.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

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

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
ALPHA (ALXN2040-PNH-301)	ja	ja	abgeschlossen	Beginn: 06.01.2021 1. Datenschnitt: 28.06.2022 2. Datenschnitt: 20.09.2022 3. Datenschnitt 31.03.2023 4. Datenschnitt (final): März 2024	Arm A: Danicopan + Ravulizumab oder Eculizumab Arm B: Placebo + Ravulizumab oder Eculizumab

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

Die Angaben in Tabelle 4-4 geben den Stand zum 31.03.2024 wieder.

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

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

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend.	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

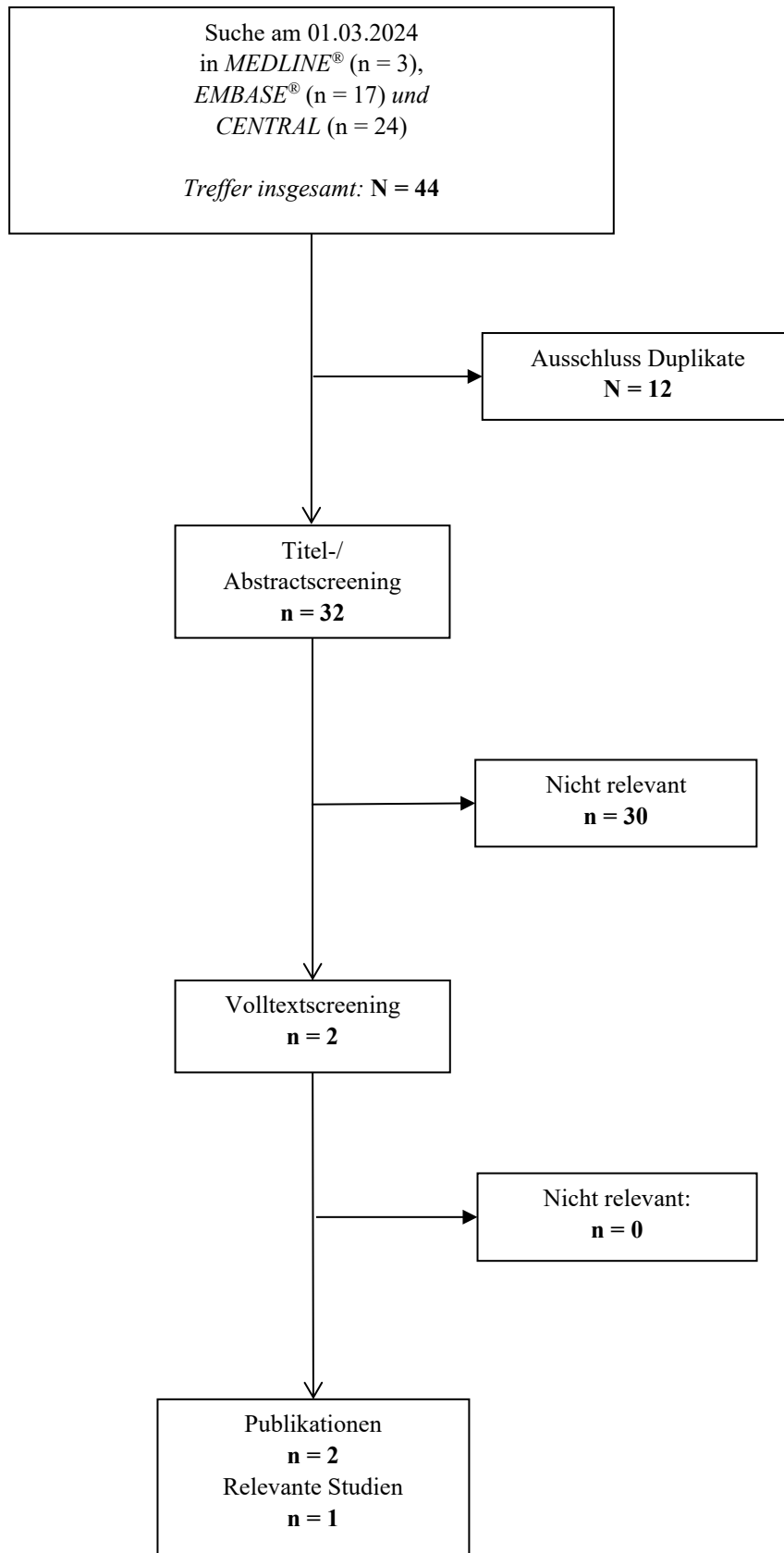


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliographische Literaturrecherche wurde am 01.03.2024 durchgeführt und erzielte insgesamt 44 Treffer in den Datenbanken MEDLINE[®], EMBASE[®] und CENTRAL. Nach Ausschluss der 12 Duplikate wurden gemäß Titel und Abstract die verbleibenden 32 Publikationen unter Berücksichtigung der definierten Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Abschnitt 4.2.2) ausgeschlossen. Insgesamt zwei Publikationen wurden im Volltext gesichtet, welche beide als relevant bewertet wurden und der Studie ALPHA zuzuordnen waren:

Lee, J. W., Griffin, M., Kim, J. S., Lee Lee, L. W., Piatek, C. et al. Addition of danicopan to ravulizumab or eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria and clinically significant extravascular haemolysis (ALPHA): a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet Haematol* 2023; 10(12): e955-e965. (55)

Alexion Pharmaceuticals Inc. Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL). ClinicalTrials.gov: NCT04469465. Danicopan as Add-on Therapy to a C5 Inhibitor in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) Participants Who Have Clinically Evident Extravascular Hemolysis (EVH)(ALPHA) [online]. Stand: 2024. URL: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02130115/full> [Zugriff: 01.03.2024]. 2024. (56)

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

Tabelle 4-6: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
ALPHA	Clinicaltrials.gov: NCT04469465 (57) EU-CTR: 2019-00382918 (58) ICTRP: EUCTR2019-003829-18 (59) JPRN-jRCT2021210014 (60) NL-OMON55171 (61) AMIce: EUCTR2019-00382918 (62)	ja	ja (55, 56)	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

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

Die Angaben in Tabelle 4-6 geben den Stand zum 01.03.2024 wieder.

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

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-4) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-7: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnis datenbanken identifiziert (ja/nein)
ALPHA	Keine relevanten Ergebnisse identifiziert.	ja	ja	ja
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

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

Die Angaben in Tabelle 4-7 geben den Stand zum 01.03.2024 wieder.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

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

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
Placebo-kontrolliert; zusätzlich zur ZVT						
ALPHA	ja	ja	nein	ja (63, 64)	ja (57-62)	ja (55, 56)
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p>						

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

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

Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/ einfach, verblindet/ offen, parallel/ cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durch- führung	Primärer Endpunkt; Patientinnen und Patientenrelevante sekundäre Endpunkte
ALPHA	RCT, international, multizentrisch, doppelblind, Placebo- kontrolliert, Phase III	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit PNH und klinisch signi- fikanter EVH	86 Patientinnen und Patien- ten wurden im Verhältnis 2:1 zu Danicopan als Zusatz- therapie zu einem C5- Inhibitor (Ravulizumab oder Eculizumab) oder Placebo in Kombination einem C5- Inhibitor (Ravulizumab oder Eculizumab) randomisiert. <u>1. Datenschnitt</u> 1. Danicopan + C5-Inhibitor (n = 42) 2. Placebo + C5-Inhibitor (n = 21) <u>2. Datenschnitt</u> 1. Danicopan + C5-Inhibitor (n = 42) 2. Placebo + C5-Inhibitor (n = 21) <u>3. Datenschnitt</u> 1. Danicopan + C5- Inhibitor (n = 57) 2. Placebo + C5-Inhibitor (n = 29) <u>4. Datenschnitt^a</u> noch unbekannt	06.01.2021 – März 2024) <u>1. Datenschnitt (IA1)</u> 28.06.2022 <u>2. Datenschnitt (IA2)</u> 20.09.2022 <u>3. Datenschnitt (IA3)</u> 31.03.2023 <u>4. Datenschnitt^a</u> März 2024 <i>Screening:</i> Tag -45 bis -1 (45 Tage). <i>Behandlung:</i> Die Patientinnen und Patienten erhielten nach Randomisierung in die Studie über 12 Wochen hinweg im Verhältnis 2:1 Danicopan oder Placebo zu- sätzlich zu einem C5-Inhibitor (TP1). Nach TP1 wechselten die Patientinnen und Patienten, die Placebo erhalten hatten, für 12 Wochen zu Danicopan. Patient- innen und Patienten, die bereits in TP1 Danicopan erhalten hatten, setzten die Behandlung mit Danicopan für 12 weitere Wochen fort (TP2).	01/2021 – März 2024 80 Zentren in 18 Ländern: Brasilien, Kanada, Deutschland, Niederlande, Tschechien, Frankreich, Griechen- land, Israel, Italien, Japan, Südkorea, Malaysia, Polen, Spanien, Taiwan, Thailand, Vereinigtes Königreich, Vereinigte Staaten	<u>Primärer Endpunkt</u> • Veränderung des Hämoglobin (Hb)-Wertes zu Woche 12 gegenüber Baseline <u>Wichtige sekundäre Endpunkte</u> • Hb-Anstieg von ≥ 2 g/dl zu Woche 12, ohne Transfusion • Vermeidung von Transfusionen bis Woche 12 • FACIT-Fatigue-Skala zu Woche 12 gegenüber Baseline • Absolute Retikulozytenzahl zu Woche 12 gegenüber Baseline <u>Weitere sekundäre Endpunkte</u> • Transfundierte Erythrozyten- einheiten und Transfusions- fälle während der 24 Wochen der Behandlung mit Danicopan im Vergleich zu 24 Wochen vor Behandlungs- beginn • Vermeidung von Transfusio- nen bis Woche 24

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; Patientinnen und Patientenrelevante sekundäre Endpunkte
	<RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	<relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>		<ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>		<ul style="list-style-type: none"> • Transfundierte Erythrozyten-einheiten und Transfusionsfälle während der 12-wöchigen Behandlung mit Danicopan im Vergleich zu den 12 Wochen unter Placebo • FACIT-Fatigue Skala zu Woche 24 gegenüber Baseline • Hb-Anstieg von ≥ 2 g/dl zu Woche 24, ohne Transfusion • LDH zu Woche 12 gegenüber Baseline • Hb-Normalisierung nach 12 und 24 Wochen <p><u>Explorative Endpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • EQ-5D-3L zu Woche 12 und 24 gegenüber Baseline • EORTC QLQ-C30 zu Woche 12 und 24 gegenüber Baseline • WPAI:ANS zu Woche 12 und 24 gegenüber Baseline • HRU zu Woche 12 und 24 gegenüber Baseline <p><u>Sicherheit</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Sicherheit und Verträglichkeit während der Behandlung

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

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

a: Mit dem 4. Datenschnitt im März 2024 ist die unverblindete LTE-Phase der Studie ALPHA nun ebenfalls abgeschlossen. Der noch nicht vorliegende finale Studienbericht wird nachgereicht, sobald er verfügbar ist.

Quelle: (63-66)

EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core Modul 30; EQ-5D-3L: European Quality of Life Five-Domain Scale 3-Level Scale; EVH: Extravasale Hämolyse; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; Hb: Hämoglobin; HRU: Healthcare Resource Utilization; IA: Interimsanalyse; LDH: Laktatdehydrogenase; LTE: Long-term Extension; PNH: Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie; WPAI:ANS: Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire:Anemic Symptoms.

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

Studie	Danicopan/Danicopan + Ravulizumab oder Eculizumab	Placebo/Danicopan + Ravulizumab oder Eculizumab	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run- in-Phase etc.</i>
ALPHA	<p><u>TP1:</u> C5-Inhibitor: Eculizumab oder Ravulizumab + Danicopan 150 mg oral dreimal tgl. für 12 Wochen (Dosiserhöhung auf max. 200 mg dreimal tgl. in Woche 6)</p> <hr/> <p><u>TP2:</u> C5-Inhibitor: Ravulizumab oder Eculizumab + Danicopan 150 mg dreimal tgl. für 12 Wochen (Dosiserhöhung auf max. 200 mg dreimal tgl. in Woche 12 und 18 möglich)</p> <hr/> <p><u>LTE:</u> C5-Inhibitor: Ravulizumab oder Eculizumab + Danicopan analog zu Woche 24 für max. 2 Jahre (Dosiserhöhung auf max. 200 mg dreimal tgl. während des LTE-Zeitraums möglich)</p>	<p><u>TP1:</u> C5-Inhibitor: Ravulizumab oder Eculizumab + Placebo oral dreimal tgl. für 12 Wochen (Dosiserhöhung dreimal tgl. in Woche 6)^a</p>	<p><i>C5-Inhibitoren:</i> C5-Inhibitor (Ravulizumab oder Eculizumab) gemäß zugelassener Dosierung. Die zugelassene C5-Inhibitor-Dosis durfte während dieser Studie weder erhöht noch das Intervall verkürzt werden (mit Ausnahme der gewichtsabhängigen Dosierung von Ravulizumab auf der Grundlage von Gewichtsveränderungen). Die Dosis des C5-Inhibitors konnte, falls angezeigt, verringert werden, wobei die Dosis auf die vorherige Dosis zurückgesetzt wurde, wenn die Dosisreduzierung nicht vertragen wurde.</p> <p>Ein Wechsel des C5-Inhibitors war bis einschließlich Woche 24 nicht erlaubt. Während des LTE-Zeitraums konnte ein Wechsel stattfinden. Der einzige zugelassene Wechsel war von Eculizumab zu Ravulizumab (nur in den Ländern möglich, in denen Ravulizumab im Handel erhältlich ist).</p> <p><i>Impfstoffe</i> Um das Risiko einer Meningokokken-Infektion zu verringern, mussten alle Patientinnen und Patienten innerhalb von 3 Jahren vor oder zum Zeitpunkt des Beginns der Behandlung mit der Studienmedikation gegen Meningokokken geimpft worden sein. Patientinnen und Patienten, die weniger als 2 Wochen nach Erhalt einer Meningokokken-Impfung mit der Behandlung mit dem Studienmedikament begonnen haben, mussten bis 2 Wochen nach der Impfung mit geeigneten prophylaktischen Antibiotika behandelt werden.</p> <p><i>Begleitmedikamente</i> Die Verwendung spezifischer Begleitmedikamente, bei denen es sich nicht um C5-Inhibitoren handelt, wurde von Fall zu Fall geprüft, wobei die Entscheidungen gemeinsam vom Studienleiter und dem Sponsor auf der Grundlage des verfügbaren Wissens über Danicopan sowie der Eigenschaften der potenziellen Begleitmedikation getroffen wurden.</p>

Studie	Danicopan/Danicopan + Ravulizumab oder Eculizumab	Placebo/Danicopan + Ravulizumab oder Eculizumab	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika</i> z. B. <i>Vorbehandlung, Behandlung in der Run- in-Phase etc.</i>
			<p>Einzelheiten zu allen gleichzeitig eingenommenen Medikamenten, einschließlich aller Medikamente, die zur Behandlung von Nebenwirkungen verabreicht wurden, mussten im elektronischen Fallberichtsformular festgehalten werden. Im Folgenden werden einige allgemeine Richtlinien für die gleichzeitige Einnahme von Medikamenten auf der Grundlage der derzeit verfügbaren Daten angegeben:</p> <p>Die gleichzeitige Verabreichung von Folsäure und/oder Erythropoese-stimulierenden Mitteln war erlaubt, wenn die Dosis mindestens 30 Tage vor Tag 1 stabil war.</p> <p>Beibehaltung einer stabilen Dosis (ohne Änderung der Menge oder Häufigkeit) dieser Mittel bis Woche 24.</p> <p>Die gleichzeitige Verabreichung von Steroiden oder anderen Immunsuppressiva war zulässig, wenn das Dosierungsschema mindestens 12 Wochen vor Tag 1 stabil war und die Dosierung bis Woche 24 stabil blieb.</p> <p>Orale, injizierbare, implantierbare, transdermale oder intravaginale Hormontherapien waren entweder zur Empfängnisverhütung oder zur Hormonersatztherapie zugelassen.</p> <p>Prophylaktische Antibiotika konnten verabreicht werden, wenn die lokale klinische Praxis und/oder die Leitlinien für die Behandlung mit einem Komplementinhibitor es für angemessen hielten. Da handelsübliche Produkte verwendet wurden, fanden sich Informationen über die verabreichten Antibiotika in den Packungsbeilagen/Produktetiketten dieser Produkte.</p>
<p>a: Bei der Dosiserhöhung wird die Placebo + Ravulizumab- oder Eculizumab-Behandlungsarm auf die gleiche Weise erhöht wie die Danicopan + Ravulizumab- oder Eculizumab-Behandlungsarm, um die Verblindung beizubehalten.</p>			
<p>Quelle: (63-66)</p>			
<p>LTE: Long-term Extension; tgl.: Täglich; TP1: Behandlungsphase 1; TP2: Behandlungsphase 2</p>			

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT ALPHA mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum Zeitpunkt des 3. Datenschnittes

Patientinnen und Patientencharakteristika	Danicopan/Danicopan + Ravulizumab oder Eculizumab N = 57	Placebo/Danicopan + Ravulizumab oder Eculizumab N = 29
Demographische Charakteristika		
Geschlecht, n (%)		
Männlich	23 (40,4)	9 (31,0)
Weiblich	34 (59,6)	20 (69,0)
Altersgruppe, n (%)		
< 65	41 (71,9)	23 (79,3)
< 65 bis < 74	9 (15,8)	4 (13,8)
< 75 bis < 84	7 (12,3)	2 (6,9)
≥ 85	0 (0)	0 (0)
Alter (in Jahren)		
Mittelwert (SD)	52,8 (17,0)	52,9 (14,3)
Median	56,0	53,0
Minimum – Maximum	20 – 82	29 – 77
Ethnizität n (%)		
Amerikanischer Indianer oder Ureinwohner Alaskas	1 (1,8)	0 (0)
Asiatisch	22 (38,6)	10 (34,5)
Schwarz oder Afroamerikanisch	2 (3,5)	0 (0)
Kaukasisch	28 (49,1)	14 (48,3)
Andere	1 (1,8)	0 (0)
Nicht berichtet	3 (5,3)	4 (13,8)
Nicht bekannt	0 (0)	1 (3,4)
Japanische Abstammung n (%)		
Nein	49 (86,0)	25 (86,2)
Ja	8 (14,0)	4 (13,8)
Gewicht (kg)		
Mittelwert (SD)	72,34 (18,055)	66,57 (13,262)
Median	71,0	63,0
Minimum – Maximum	45,5 – 143,2	44,6 – 101,0
Größe (cm),		
Mittelwert (SD)	166,39 (10,836)	164,36 (8,971)
Median	166,0	164,0
Minimum – Maximum	140,0 – 207,0	143,0 – 184,0
Body-Mass-Index (kg/m ²)		
Mittelwert (SD)	25,98 (5,318)	24,59 (4,340)
Median	24,5	24,5
Minimum – Maximum	18,6 – 49,3	18,4 – 37,1

Patientinnen und Patientencharakteristika	Danicopan/Danicopan + Ravulizumab oder Eculizumab N = 57	Placebo/Danicopan + Ravulizumab oder Eculizumab N = 29
Demographische Charakteristika (Fortsetzung)		
Transfusionsanamnese, n (%)		
≤ 2 Transfusionen innerhalb von 6 Monaten vor dem Screening	33 (57,9)	17 (58,6)
> 2 Transfusionen innerhalb von 6 Monaten vor dem Screening	24 (42,1)	12 (41,4)
Hämoglobinwert bei Screening, n (%)		
< 8,5 g/dl	35 (61,4)	17 (58,6)
≥ 8,5 g/dl	22 (38,6)	12 (41,4)
Krankheitsmerkmale		
Alter (in Jahren) bei Diagnose der PNH		
Mittelwert (SD)	43,34 (17,296)	42,36 (16,267)
Median	40,6	43,4
Minimum, Maximum	11,6 – 76,4	18,0 – 72,7
Methode der initialen PNH-Diagnose, n (%)		
Durchflusszytometrie	41 (71,9)	25 (86,2)
Säurehämolysetest (Hams-Test)	3 (5,3)	1 (3,4)
Zuckerwassertest	2 (3,5)	0 (0)
Sonstige	11 (19,3)	3 (10,3)
Zeitraum (in Jahren) von der Diagnose bis zur Einverständniserklärung		
Mittelwert (SD)	9,95 (9,660)	10,97 (9,479)
Median	6,8	9,3
Minimum – Maximum	0,9 – 49,6	1,2 – 39,6
Alter (in Jahren) bei der ersten C5-Inhibitor-Infusion		
Mittelwert (SD)	48,26 (16,621)	47,36 (14,813)
Median	49,9	46,3
Minimum – Maximum	19,5 – 76,9	20,5 – 74,1
Dauer (in Jahren) vom Beginn der Behandlung mit dem aktuellen C5-Inhibitor bis zur ersten Dosis der Studienmedikation		
Mittelwert (SD)	5,13 (3,599)	6,11 (4,219)
Median	4,26	4,65
Minimum – Maximum	0,6 – 15,8	0,7 – 16,8
Aktueller C5-Inhibitor, n (%)		
Ravulizumab	36 (63,2)	15 (51,7)
Eculizumab	21 (36,8)	14 (48,3)
PNH Erythrozyten Typ II Klongröße zu Studienbeginn (%)		
n	26	15
Mittelwert (SD)	6,485 (9,9375)	4,807 (4,8461)
Median	1,3	2,4
Minimum – Maximum	0,1 – 36,8	0,1 – 14,5

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

Patientinnen und Patientencharakteristika	Danicopan/Danicopan + Ravulizumab oder Eculizumab N = 57	Placebo/Danicopan + Ravulizumab oder Eculizumab N = 29
Krankheitsmerkmale (Fortsetzung)		
PNH Erythrozyten Typ III Klongröße zu Studienbeginn (%)		
n	39	17
Mittelwert (SD)	48,938 (25,1011)	46,224 (28,2960)
Median	45,4	46,6
Minimum – Maximum	11,0 – 97,3	6,7 – 99,9
PNH Granulozyten Klongröße zu Studienbeginn (%)		
n	40	18
Mittelwert (SD)	95,353 (8,3844)	93,867 (8,5657)
Median	98,6	96,5
Minimum – Maximum	63,5 – 100	68,4 – 100
Gesamtgröße des PNH Erythrozyten Klons Typ II + Typ III zu Studienbeginn (%)		
n	26	17
Mittelwert (SD)	56,804 (27,7079)	52,512 (30,9830)
Median	62,15	52,90
Minimum – Maximum	11,1 – 99,1	6,8 – 100
Hämoglobinwert zu Studienbeginn (g/dl)		
Mittelwert (SD)	7,67 (0,947)	7,89 (1,011)
Median	7,8	8,0
Minimum – Maximum	5,5 – 9,4	5,4 – 9,3
Absolute Retikulozytenzahl zu Studienbeginn (10 ⁹ /l)		
n	57	28
Mittelwert (SD)	247,62 (97,187)	222,68 (115,365)
Median	221,0	191,8
Minimum – Maximum	109,4 – 529,5	39,4 – 541,9
Laktatdehydrogenase zu Studienbeginn (U/l)		
n	56	28
Mittelwert (SD)	304,00 (123,600)	286,40 (93,138)
Median	261,0	263,0
Minimum – Maximum	140,0 – 809,0	139,0 – 522,7
FACIT-Fatigue-Skala zu Studienbeginn		
n	56	28
Mittelwert (SD)	34,02 (11,265)	31,68 (10,995)
Median	36	32
Minimum – Maximum	6 – 52	12 – 52
Quelle: (67)		
n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit einem Ereignis; N: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Auswertung; PNH: Paroxysmale Hämoglobinurie; SD: Standardabweichung.		

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

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

Studie ALPHA

Fragestellung

Die ALPHA-Studie ist eine internationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Danicopan als Zusatztherapie zur Behandlung mit Ravulizumab oder Eculizumab gegenüber Placebo in Kombination mit Ravulizumab oder Eculizumab bei Patientinnen und Patienten mit PNH und klinisch signifikanter Anämie aufgrund einer klinisch relevanten EVH.

Zeitraum und eingeschlossene Patientinnen und Patienten

Am 06. Januar 2021 wurde die/der erste Studienteilnehmerin bzw. -teilnehmer in die Studie randomisiert. Durchgeführt wurde die Studie in 80 Zentren in 18 Ländern (Europa, Nordamerika, Südamerika und Asien). Die ALPHA-Studie bestand aus einer bis zu 45-tägigen Screening-Phase, gefolgt von zwei 12-wöchigen Behandlungsphasen (TP1 und TP2) und den beiden Long-term Extension-Phasen LTE-Jahr 1 und LTE-Jahr 2 (siehe Abbildung 4-2):

- In der Behandlungsphase 1 (TP1; randomisiert, doppelblind, Placebo-kontrolliert) wurde ein direkter Vergleich zwischen dem Danicopan- oder Placebo-Arm, jeweils als Zusatztherapie zu einem C5-Inhibitor (Ravulizumab oder Eculizumab) über 12 Wochen durchgeführt.
- Am Ende der 12. Woche startete die Behandlungsphase 2 (TP2), welche ebenfalls 12 Wochen bis zur Woche 24 andauerte. Diejenigen Patientinnen und Patienten, die zu Placebo randomisiert wurden, wechselten zu Danicopan. Patientinnen und Patienten, die zuvor Danicopan erhielten, wurden für weitere 12 Wochen mit Danicopan behandelt. Während der gesamten Studienphase wurde die laufende Therapie mit Ravulizumab oder Eculizumab beibehalten.

- Nach Beendigung der TP2 (Woche 24) gingen die Patientinnen und Patienten mit der gleichen Danicopan-Dosis, die sie in Woche 24 zusätzlich zu ihrer Therapie mit Ravulizumab oder Eculizumab erhalten hatten, in das LTE-Jahr 1 über. Die LTE ermöglichte eine Fortführung der Bewertung von Danicopan + C5-Inhibitor über einen längeren Zeitraum hinsichtlich der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit. Ab der LTE hatten die Patientinnen und Patienten, die Eculizumab als C5-Inhibitor erhielten, die Möglichkeit zu Ravulizumab wechseln. Anschließend konnten die Patientinnen und Patienten die Teilnahme an dieser Studie beenden oder mit dem optionalen LTE-Jahr 2 fortfahren.

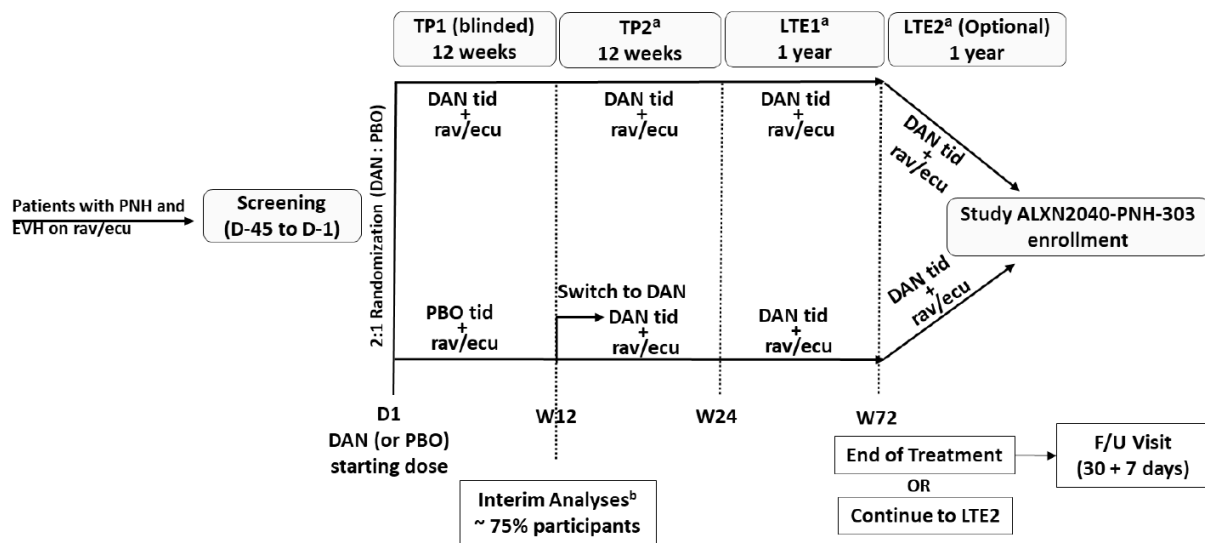


Abbildung 4-2: Schema der Studie ALPHA

Quelle: (63, 64)

D: Tag (Day); DAN: Danicopan; ecu: Eculizumab; EVH: Extravasculäre Hämolyse (Extravasale Hämolyse); F/U: Follow up; LTE1: Long-term Extension Year 1; LTE2: Long-term Extension Year 2; PBO: Placebo; PNH: Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria; rav: Ravulizumab; tid: 3-mal am Tag (3 times daily); TP1: Behandlungsphase 1 (Treatment period 1); TP2: Behandlungsphase 2 (Treatment period 2); W: Woche (Week).

Von den insgesamt 86 Patientinnen und Patienten in der Studie ALPHA wurden 57 Patientinnen und Patienten in den Danicopan-Behandlungsarm und 29 Patientinnen und Patienten in den Placebo-Arm randomisiert. Die vorab festgelegte Interimsanalyse zur Wirksamkeit (IA1; 1. Datenschnitt vom 28. Juni 2022) wurde durchgeführt, sobald etwa 75 % der geplanten 84 Teilnehmer (N = 63) das Ende von TP1 gemäß dem Protokoll erreicht hatten. Die IA2 (2. Datenschnitt vom 20. September 2022) wurde wiederholt, als die 63 Patientinnen und Patienten, die in IA1 auf Wirksamkeit untersucht wurden, das Ende des TP2 erreicht hatten. Die Sicherheitsanalysen wurden zur IA2 für alle 86 randomisierten Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer durchgeführt.

Die dritte Interimsanalyse (IA3, 3. Datenschnitt vom 31. März 2023) erfolgte, als alle 86 Patientinnen und Patienten, die in der Studie eingeschlossen wurden, das Ende der TP2 erreicht und damit die randomisierte Behandlungsphase 1 (TP1) und unverblindete Behandlungsphase 2 (TP2) abgeschlossen haben (siehe Abschnitt 4.2.5.2 und Tabelle 4-3). Zum Zeitpunkt des 3. Datenschnittes befanden sich 83 Patientinnen und Patienten im mFAS (Danicopan/Danicopan-Arm: n = 57; Placebo/Danicopan-Arm: n = 26). Die Abweichung von drei Patientinnen und Patienten im Placebo/Danicopan-Arm begründet sich darin, dass deren 12-wöchige erste Behandlungsphase (TP1) aufgrund eines vorzeitigen Wechsels von Placebo zu Danicopan nach einer positiven Interimsanalyse und einer Empfehlung des DMC verkürzt wurde. Alle Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer hatten mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten, sodass das SAS alle 86 randomisierten Patientinnen und Patienten beinhaltet (Danicopan/Danicopan-Arm: n = 57; Placebo/Danicopan-Arm: n = 29).

Mit dem 4. Datenschnitt (finaler Datenschnitt) im März 2024 ist die unverblindete LTE-Phase nun ebenfalls abgeschlossen und die Studie ALPHA damit beendet. Der noch nicht vorliegende finale Studienbericht wird nachgereicht, sobald er verfügbar ist.

Alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten hatten eine PNH-Diagnose mit klinisch signifikanter EVH und mussten vor dem ersten Tag mindestens sechs Monate (24 Wochen) lang einen zugelassenen C5-Inhibitor erhalten haben, ohne dass die verordnete Dosis oder das Intervall geändert wurde. Ob die Patientinnen und Patienten eine klinisch signifikante EVH aufwies wurde anhand des Hb-Wertes ($\leq 9,5$ g/dl), der absoluten Retikulozytenzahl ($\geq 120 \times 10^9/l$), sowie der Transfusionsanamnese (mindestens eine gepackte Erythrozyten-Einheit oder eine Vollbluttransfusion innerhalb von 6 Monaten vor Studienbeginn) ermittelt. Außerdem durfte die Thrombozyten- und Neutrophilenzahl nicht unter den Bereich $\geq 30.000/\mu l$ bzw. $\geq 750/\mu l$ fallen, um ein Knochenmarkversagen auszuschließen. Alle Patientinnen und Patienten mussten innerhalb von drei Jahren vor oder zum Zeitpunkt des Beginns der Einnahme des Studienmedikamentes gegen Meningokokken geimpft worden sein. Diejenigen, die die Studienbehandlung weniger als zwei Wochen nach Erhalt des Impfstoffs begannen, mussten eine angemessene zweiwöchige prophylaktische Antibiotikabehandlung erhalten haben. Männliche und weibliche Patienten mussten sich an die im Protokoll vorgeschriebenen Verhütungsrichtlinien halten. Patientinnen und Patienten wurden ausgeschlossen, wenn sie an einer klinisch bedeutsamen Erkrankung oder Komorbidität litten (einschließlich aller Erkrankungen, die zu einer Anämie führen, die nicht primär auf PNH zurückzuführen ist). Darüber hinaus wurden Patientinnen und Patienten ausgeschlossen, wenn zum Zeitpunkt des Screenings eine Laboranomalie vorlag, die ein Risiko für die Behandlung mit Danicopan oder die Teilnahme an der Studie darstellen würde. Patientinnen und Patienten, die während der Studie oder innerhalb von 90 Tagen nach Studienbeginn schwanger waren, stillten oder eine Schwangerschaft planten, wurden ebenfalls ausgeschlossen. Im Verlauf der Studie hatten Änderungen an den Ein-/ Ausschlusskriterien durch Protokolländerungen keine Auswirkungen auf die Homogenität der Studienpopulation.

Stratifizierung und Randomisierung

Die Stratifizierungsfaktoren umfassten die Transfusionsanamnese (> 2 versus ≤ 2 Transfusionen innerhalb von 6 Monaten vor dem Screening) und den Hb-Wert (< 8,5 g/dl versus $\geq 8,5$ g/dl) zum Zeitpunkt des Screenings. Darüber hinaus wurden nach japanischen versus nicht-japanischen Studienteilnehmerinnen und -teilnehmern stratifiziert. Stochastische dynamische Zuteilungsregeln wurden für den Stratifizierungsfaktor verwendet, um die Patientinnen und Patienten am ersten Studientag der TP1 über ein interaktives Antwortsystem (IRT, Interactive Response Technology) in einem Zuteilungsverhältnis von 2:1 entweder dem Danicopan- oder dem Placebo-Arm zuzuweisen.

Studienmedikation

Die Studienmedikation in der ALPHA-Studie umfasste Danicopan bzw. Placebo mit jeweils einer Hintergrundtherapie, bestehend aus einem C5-Inhibitor (Ravulizumab oder Eculizumab).

Die geplante Anfangsdosis von Danicopan war 150 mg dreimal täglich und wurde oral als Filmtablette verabreicht. Sofern die Anfangsdosis gut verträglich war, konnten die Patientinnen und Patienten in Woche 6 auf 200 mg dreimal täglich hochgestuft werden, wenn der Hb-Wert in Woche 4 nicht um ≥ 2 g/dl (≥ 20 g/l) gegenüber dem Wert zu Baseline gestiegen war oder sie in den vorangegangenen 4 Wochen eine Transfusion erhalten hatten. Weiterhin konnte die Dosis in Woche 12 und Woche 18 erhöht werden, wenn sich der Hb-Wert der Patientinnen und Patienten in Woche 10 bzw. Woche 16 gegenüber dem Wert zu Baseline nicht mindestens auf den Mittelwert des geschlechtsspezifischen Normalbereichs normalisiert hatte oder er/sie in den vorangegangenen vier Wochen eine Transfusion erhalten hatte. In der LTE konnte die Dosis auf 200 mg dreimal täglich erhöht werden, sofern dies in den vorherigen Behandlungsphasen noch nicht erfolgte, unter der Voraussetzung, dass sie die Dosierung zuvor mindestens über 4 Wochen lang beibehalten hatten und gemäß Prüfarzt eine zusätzliche Wirksamkeit erreicht werden kann.

Die Placebo-Tabletten wurden identisch zu Danicopan verpackt, etikettiert und verabreicht. Die Anfangsdosis war demnach gleich und die Dosiserhöhung wurde für die Patientinnen und Patienten im Placebo-Arm auf eine ähnliche Weise durchgeführt.

Alle Patientinnen und Patienten haben Danicopan oder Placebo jeweils in Kombination mit einem C5-Inhibitor (Ravulizumab oder Eculizumab) erhalten. Der C5-Inhibitor wurde dabei als Hintergrundtherapie betrachtet. Die Behandlung mit C5-Inhibitoren erfolgte gemäß den lokalen Vorschriften und Zulassungen. Die Patientinnen und Patienten durften während der ersten 24 Wochen der Studie nicht von ihrem C5-Inhibitor auf einen anderen C5-Inhibitor wechseln. Der einzige zugelassene Wechsel war der von Eculizumab auf Ravulizumab (nur in den Ländern möglich, in denen Ravulizumab im Handel erhältlich ist). Wenn Patientinnen und Patienten nach Beendigung der Studie in Woche 24 auf einen anderen zugelassenen C5-Inhibitor wechseln, wird das neue Medikament ebenfalls als Hintergrundtherapie betrachtet. Die Dosis durfte während der Studiendauer weder erhöht noch das Intervall verkürzt werden (mit Ausnahme der gewichtsabhängigen Dosierung von Ravulizumab auf der Grundlage von Gewichtsveränderungen). Die Dosis des C5-Inhibitors konnte bei Bedarf verringert werden,

wobei die Dosis wieder auf die vorherige Dosis erhöht werden sollte, wenn die Dosisreduktion nicht vertragen wurde.

Endpunkte

Der primäre Endpunkt in der ALPHA-Studie war die Veränderung des Hb-Wertes gegenüber Baseline nach 12 Wochen Behandlung mit Danicopan im Vergleich zu Placebo. Die wichtigsten sekundären Endpunkte umfassten unter anderem den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem Anstieg des Hb-Wertes von ≥ 2 g/dl bei gleichzeitigem Fehlen von Transfusionen zu Woche 12, den Anteil der Patientinnen und Patienten, bei denen eine Transfusion vermieden werden konnte – definiert als Patientinnen und Patienten, die bis Woche 12 transfusionsfrei blieben und keine Transfusion gemäß den im Protokoll festgelegten Richtlinien benötigten und die Veränderung der FACIT-Fatigue-Skala sowie die Veränderung der absoluten Retikulozytenzahl zu Woche 12 gegenüber Baseline.

Statistische Methoden und Fallzahlplanung

Patientinnen und Patienten mit PNH, die unter Behandlung mit einem C5-Inhibitor weiterhin noch anämisch sind, weisen typischerweise im Durchschnitt einen Hb-Wert von 10,5 g/dl auf. Alle in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten, die an dieser Studie teilnahmen, hatten einen Hb-Wert von $\leq 9,5$ g/dl. Ein Unterschied von mindestens 2 g/dl zwischen den Behandlungsarmen in Bezug auf die durchschnittliche Verbesserung gegenüber dem Wert zu Baseline nach 12 Behandlungswochen wurde als klinisch relevant angesehen. Zudem wurde angenommen, dass etwa 10 % der Patientinnen und Patienten die Studie vor Erreichen des primären Endpunkts abbrechen würden. Basierend auf diesen Definitionen erfolgte die Fallzahlplanung: Ausgehend von einem statistischen Signifikanzniveau von 0,05 (zweiseitig) und einer Standardabweichung von 1,6 g/dl – geschätzt aus der Studie ACH471-101 – betrug die statistische Aussagekraft für den primären Endpunkt unter Verwendung eines Zweistichproben-Tests 99 %, um den Unterschied hinsichtlich der Veränderung gegenüber Baseline von 2 g/dl (Alternativhypothese) zu ermitteln. Für den sekundären Endpunkt, den Anteil an Patientinnen und Patienten, die ohne Transfusion einen Anstieg des Hb-Wertes von ≥ 2 g/dl zu Woche 12 erreichen, hatte die Studie eine Power von > 95 %. Dabei wurde davon ausgegangen, dass mindestens 35 % der Patientinnen und Patienten im Danicopan-Arm und 5 % im Placebo-Arm dieses Kriterium erfüllen konnten. Für den weiteren sekundären Endpunkt der Patientinnen und Patienten mit einer Transfusionsfreiheit hatte die Studie eine Power von 70 %, unter der Annahme, dass 90 % der Patientinnen und Patienten im Danicopan-Arm und 64 % im Placebo-Arm eine Transfusionsfreiheit haben werden. Für die Veränderung der FACIT-Fatigue-Skala gegenüber Baseline zu Woche 12 hatte die Studie eine Power von 91 % mit einem Zweistichproben-t-Test. Hierbei wurde ein Unterschied von 9 Punkten zwischen den beiden Behandlungsarmen als klinisch relevant angesehen. Die Berechnung der Power basierte auf der Annahme einer Standardabweichung von 11, die in der Studie ALXN1210-PNH-301 bei PNH-Patientinnen und Patienten beobachtet worden war. Eine Power von 80 % stützte sich auf der Annahme einer Standardabweichung von 13 aus der Studie ACH471-101.

Charakterisierung der Studienpopulation*Patientenfluss*

Zum Zeitpunkt des 3. Datenschnittes vom 31.03.2023 hatten von den 57 Patientinnen und Patienten im Danicopan/Danicopan-Arm und 29 im Placebo/Danicopan-Arm insgesamt 55 (96,5 %) bzw. 27 (93,1 %) die TP1 und 54 (94,7 %) bzw. 26 (89,7 %) die TP2 protokollkonform abgeschlossen. Es kam insgesamt nur zu sehr wenigen Behandlungsabbrüchen (siehe Tabelle 4-12).

Von den Studienteilnehmerinnen und -teilnehmern, die nach Durchlaufen der TP2 in die LTE übergangen, haben 11 (19,3 %) im Danicopan/Danicopan-Arm bzw. 4 (13,8 %) im Placebo/Danicopan-Arm die Studie protokollkonform abgeschlossen. Zum Zeitpunkt des 3. Datenschnittes erhielten noch 37 (64,9 %) bzw. 21 (72,4 %) weiter die Studienmedikation.

Tabelle 4-12: Patientenverteilung in der Studie ALPHA zum Zeitpunkt des 3. Datenschnittes

	Danicopan/Danicopan + Ravulizumab oder Eculizumab (N = 57) n (%)	Placebo/Danicopan + Ravulizumab oder Eculizumab (N = 29) n (%)
TP1		
Behandlung	57 (100)	29 (100)
Abbruch der Behandlung	2 (3,5)	2 (6,9)
Unerwünschtes Ereignis	2 (3,5)	1 (3,4)
Rückzug der Einwilligung	0 (0)	1 (3,4)
Abschluss der Behandlungsphase	55 (96,5)	27 (93,1)
TP2		
Behandlung	55 (96,5)	27 (93,1)
Abbruch der Behandlung	1 (1,8)	1 (3,4)
Unerwünschtes Ereignis	1 (1,8)	1 (3,4)
Abschluss der Behandlungsphase	54 (94,7)	26 (89,7)
LTE		
Behandlung	54 (94,7)	26 (89,7)
Abbruch der Behandlung	6 (10,5)	1 (3,4)
Unerwünschtes Ereignis	0 (0)	1 (3,4)
Rückzug der Einwilligung	3 (5,3)	0 (0)
Prüfarztentscheidung	2 (3,5)	0 (0)
Nichteinhaltung der Studienmedikation	1 (1,8)	0 (0)
Abschluss der LTE-Jahr 1	20 (35,1)	12 (41,4)

	Danicopan/Danicopan + Ravulizumab oder Eculizumab (N = 57) n (%)	Placebo/Danicopan + Ravulizumab oder Eculizumab (N = 29) n (%)
Gesamte Studienlaufzeit		
Abschluss der Studie	11 (19,3)	4 (13,8)
Abbruch der Behandlung	9 (15,8)	4 (13,8)
Fortlaufende Verabreichung der Studienmedikation	37 (64,9)	21 (72,4)
Quelle: (67) LTE: Long-term Extension; TP1: Behandlungsphase 1; TP2: Behandlungsphase 2.		

Behandlungs- und Beobachtungsdauern

Die Tabelle 4-13 fasst die Behandlungsdauern zum Zeitpunkt des 3. Datenschnittes für die Behandlungsphasen TP1, TP2 und LTE-Jahr 1 zusammen. Die mediane Behandlungsdauer der gesamten Studie lag bei 439,0 Tagen im Danicopan/Danicopan- und 381,0 Tagen im Placebo/Danicopan-Behandlungsarm.

Tabelle 4-13: Behandlungs- und Beobachtungsdauern in der Studie ALPHA

Studie ALPHA	Danicopan/Danicopan + Ravulizumab oder Eculizumab	Placebo/Danicopan + Ravulizumab oder Eculizumab
Behandlungsdauer		
Behandlungsdauer TP1 (Tage)		
n	57	29
Mittelwert (SD)	82,8 (7,15)	77,3 (15,71)
Median	84	84
Minimum – Maximum	44 – 88	35 – 86
Behandlungsdauer TP2 (Tage)		
n	55	27
Mittelwert (SD)	82,8 (9,44)	83,5 (2,55)
Median	84	84
Minimum – Maximum	15 – 94	71 – 85
Behandlungsdauer LTE-Jahr 1 (Tage)		
n	54	26
Mittelwert (SD)	293,9 (156,26)	321,4 (171,00)
Median	284,5	310,5
Minimum – Maximum	46 – 601	15 – 611
Behandlungsdauer der gesamten Studie (Tage)		
n	57	27
Mittelwert (SD)	441,9 (176,02)	393,7 (178,96)
Median	439	381
Minimum – Maximum	44 – 769	77 – 695
Quelle: (67) LTE: Long-term Extension; SD: Standardabweichung; TP1: Behandlungsphase 1; TP2: Behandlungsphase 2.		

Patientencharakteristika

Die Studienteilnehmer der ALPHA-Studie wurden zu 47,7 % aus Studienzentren in Europa, zu 22,1 % aus dem Rest des Asien/Pazifik Raums, zu 14,0 % aus Japan, zu 11,6 % aus Nordamerika und zu 4,7 % aus Lateinamerika eingeschlossen. Mehr als die Hälfte der Patientinnen und Patienten war in beiden Behandlungsarmen weiblich (Danicopan/Danicopan-Arm: 34 Patientinnen, 59,6 %; Placebo/Danicopan-Arm: 20 Patientinnen, 69,0 %). Die Hälfte der Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer war kaukasischer Zugehörigkeit (Danicopan/Danicopan-Arm: 28 Patientinnen, 49,1 %; Placebo/Danicopan-Arm: 14 Patientinnen, 48,3 %). Der Großteil an Patientinnen und Patienten war von nicht-japanischer Abstammung (86,0 % (Danicopan/Danicopan) versus 86,2 % (Placebo/Danicopan)). Das mediane Alter der Patientinnen und Patienten betrug 56 Jahre im Danicopan/Danicopan-Behandlungsarm und 53 Jahre im Placebo/Danicopan-Arm. Der mediane Body-Mass-Index (BMI) war vergleichbar zwischen den beiden Behandlungsarmen und betrug 24,5 kg/m² (Minimum – Maximum: 18,6 – 49,3 kg/m²) im Danicopan/Danicopan-Arm und 24,5 kg/m² (Minimum – Maximum: 18,4 – 37,1 kg/m²) im Placebo/Danicopan-Arm. Mehr als die Hälfte der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten in beiden Behandlungsarmen hatte maximal zwei Transfusionen innerhalb der letzten 6 Monate vor dem Screening erhalten (Danicopan/Danicopan: 33 Patientinnen, 57,9 %; Placebo/Danicopan: 17 Patientinnen, 58,6 %) und einen Hb-Wert von < 8,5 g/dl zum Zeitpunkt des Screenings (Danicopan/Danicopan: 35 Patientinnen, 61,4 %; Placebo/Danicopan: 17 Patientinnen, 58,6 %).

Zum Zeitpunkt der Diagnose der PNH waren die Patientinnen und Patienten im Median 40,6 Jahre (Danicopan/Danicopan) und 43,4 Jahre alt (Placebo/Danicopan). Die initiale PNH-Diagnose fand vorwiegend durch Durchflusszytometrie statt 71,9 % (Danicopan/Danicopan) versus 86,2 % [Placebo/Danicopan]. Bei Studienbeginn waren Patientinnen und Patienten im Median bereits 4,3 Jahre (Danicopan/Danicopan) und 4,7 Jahre (Placebo/Danicopan) unter Behandlung mit einem C5-Inhibitor, davon wurden mehr als die Hälfte aller Patientinnen und Patienten in beiden Behandlungsgruppen mit Ravulizumab- behandelt (Danicopan/Danicopan: 36 Patientinnen, 63,2 %; Placebo/Danicopan: 15 Patientinnen, 51,7 %). Auch der Hb-Wert sowie Retikulozytenzahl waren im Median zu Studienbeginn vergleichbar zwischen beiden Armen: 7,8 g/dl (Minimum – Maximum: 5,5 – 9,4 g/dl) für den Danicopan/Danicopan-Arm und 8,0 g/dl (Minimum – Maximum: 5,4 – 9,3 g/dl) für den Placebo/Danicopan-Arm bzw. $221 \times 10^9/l$ (Minimum – Maximum: $109 - 530 \times 10^9/l$) für Danicopan/Danicopan-Arm und $192 \times 10^9/l$ (Minimum – Maximum: $39 - 542 \times 10^9/l$) für Placebo/Danicopan-Arm.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die ALPHA-Studie ist eine internationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase III-Studie. Die Mehrzahl der Patientinnen und Patienten wurde in europäischen Zentren behandelt (41 Patientinnen und Patienten, 47,7 %). Zudem war ein substantieller Anteil kaukasischer Patientinnen und Patienten eingeschlossen (42 Patientinnen und Patienten, 48,8 %). Innerhalb der Patientengruppe mit der seltenen Erkrankung PNH weisen nur etwa 10–20 % der Patientinnen und Patienten eine klinisch signifikante EVH auf (12). Damit verbunden ist eine erschwerte Patientenrekrutierung, die die Patientenzahl

limitiert und eine Erhöhung des Anteils europäischer Zentren und kaukasischer Patienten nicht ermöglicht.

Das mittlere Alter der Patientinnen und Patienten bei PNH-Diagnose in der ALPHA-Studie (Danicopan/Danicopan: $43,4 \pm 17,296$ Jahre, Placebo/Danicopan: $42,4 \pm 16,267$ Jahre) ist mit dem Alter der PNH-Patientinnen und Patienten des Patientenregisters in Deutschland zu Krankheitsbeginn vergleichbar ($41,8 \pm 19,1$ Jahre). Die Geschlechterverteilung der Patientinnen und Patienten in der ALPHA-Studie zeigt etwas mehr Frauen als Männer, vor allem im Placebo-Arm (weiblich: 59,6 % und 69,0 % im Danicopan/Danicopan bzw. Placebo/Danicopan-Arm, männlich: 40,4 % und 31,0 % im Danicopan/Danicopan bzw. Placebo/Danicopan-Arm) verglichen mit der Geschlechterverteilung der PNH-Patientinnen und Patienten in Deutschland (weiblich: 52,6 %, männlich: 47,4 %) (68). Dieser Unterschied spiegelt eine leichte Tendenz zur höheren Prävalenz der PNH bei Frauen wider. Zusammenfassend sind die Ergebnisse der ALPHA-Studie insbesondere in Anbetracht der Seltenheit der Erkrankung PNH und der wenigen Patientinnen und Patienten, bei denen zusätzlich eine EVH auftritt, die demographischen Charakteristika der Patientinnen und Patienten auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-14: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
ALPHA	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die ALPHA-Studie ist eine internationale, multizentrische, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase III-Studie. Die Randomisierung und Verblindung erfolgten zentral über ein IRT-System und die Verdeckung der Gruppenzuteilung war folglich gewährleistet.

Die Studie war doppelt verblindet, entsprechend waren die Patientinnen und Patienten, diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten (Prüfärzte und jegliches Personal am Studienstandort, jegliches Personal des Sponsors und von diesem beauftragte Personen) und diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten verblindet. Die Placebo-Tabletten waren identisch zu Danicopan verpackt, etikettiert und verabreicht. Die Anfangsdosis war demnach gleich und die Dosiserhöhung wurde für die Patientinnen und Patienten im Placebo-Arm auf eine ähnliche Weise durchgeführt.

Bei der 12-wöchigen TP1 der ALPHA-Studie, die zur Ableitung des medizinischen Zusatznutzens von Danicopan herangezogen wird, handelt es sich um eine randomisierte (2:1), zweiarmige, aktiv-kontrollierte Studienphase. Die Behandlung mit Danicopan bzw. Placebo erfolgte doppelblind jeweils als Zusatztherapie zu Ravulizumab oder Eculizumab für diese 12-wöchige TP1. Nach 12 Wochen erhielten die Patientinnen und Patienten im Placebo-Arm ebenfalls Danicopan zusätzlich zur Hintergrundtherapie mit Ravulizumab bzw. Eculizumab. Nach insgesamt 24 Wochen gingen die Patientinnen und Patienten in die LTE-Jahr 1 über und konnten den C5-Inhibitor wechseln (nur in den Ländern möglich, in denen Ravulizumab im Handel erhältlich ist). Anschließend konnten die Patientinnen und Patienten die Teilnahme an dieser Studie beenden oder mit der optionalen LTE-Jahr 2 fortfahren.

Es ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Darüber hinaus wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Effekte identifiziert.

Unter Berücksichtigung der adäquaten Erzeugung der Randomisierungssequenz, der verdeckten Gruppenteilung, der Verblindung der Patientinnen und Patienten, behandelnden Ärzte sowie des Sponsors, einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung und hinsichtlich des Fehlens sonstiger endpunktübergreifender Verzerrungsaspekte wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene für die TP1 demnach insgesamt als niedrig eingestuft.

Die Daten aus den anschließenden Behandlungsphasen (TP2 und LTE) der ALPHA-Studie sind aufgrund des offenen und nicht-kontrollierten Designs als potenziell hoch verzerrt anzusehen und werden im vorliegenden Dossier ergänzend dargestellt.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität		Morbidität			
	Gesamtmortalität	Hämoglobinwert-assozierte Endpunkte	Transfusionsvermeidung und -bedarf	Veränderung des LDH-Wertes	Veränderung der absoluten Retikulozytenzahl	FACIT-Fatigue-Skala
ALPHA	ja	ja	ja	ja	ja	ja
Studie	Morbidität		QoL	Sicherheit		
	Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30	EQ-5D VAS	WPAI:ANS	Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30	UE	Hospitalisierung
ALPHA	ja	ja	ja	ja	ja	ja

EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core Modul 30; EQ-5D VAS: European Quality of Life Five-Domain Visuelle Analogskala; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; LDH: Laktatdehydrogenase; QoL: Gesundheitsbezogene Lebensqualität; UE: Unerwünschte Ereignisse; WPAI:ANS: Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire:Anemic Symptoms.

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

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

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

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

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

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

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten

Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.

2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:
 - UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

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

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

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

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

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

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

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten

aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

4.3.1.3.1.1 Endpunktkategorie: Mortalität – RCT**4.3.1.3.1.1.1 Endpunkt: Gesamtmortalität – RCT**

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

Tabelle 4-16: Operationalisierung des Endpunkts „Gesamtmortalität“

Studie	Operationalisierung
ALPHA	<p>Der Endpunkt Gesamtmortalität, definiert als Todesfälle jeglicher Ursache, die im Verlauf der Studie aufgetreten sind, wurde im Rahmen der unerwünschten Ereignisse (UE) erfasst.</p> <p><u>Erhebung</u> Die Details zur Erhebung der UE befinden sich im Abschnitt 4.3.1.3.1.4.1.</p> <p><u>Patientenrelevanz</u> Zusätzliche Angaben zum Endpunkt sowie zur Patientenrelevanz können dem Abschnitt 4.2.5.2 entnommen werden.</p> <p><u>Auswertung</u> Die Auswertung erfolgt auf Basis des Safety Analysis Set.</p> <p><u>Datenschnitt</u> Berücksichtigt wurde der Datenschnitt vom 31.03.2023, zu welchem alle in die Studie randomisierten Patientinnen und Patienten die 24-wöchige Behandlungsphase abgeschlossen hatten.</p>
Quelle: (63-66)	
UE: Unerwünschten Ereignisse.	

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

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

Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ALPHA	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der ALPHA-Studie wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Bei der 12-wöchigen TP1 der ALPHA-Studie, die zur Ableitung des medizinischen Zusatznutzens von Danicopan herangezogen wird, handelt es sich um eine randomisierte (2:1), zweiarmige, aktiv-kontrollierte Studienphase. Die Behandlung mit Danicopan bzw. Placebo erfolgte doppelblind jeweils als Zusatztherapie zu Ravulizumab oder Eculizumab für diese 12-wöchige TP1.

Die Gesamtmortalität stellt einen objektiven Endpunkt ohne methodisch bedingte Unschärfen dar. Der Endpunkt „Gesamtmortalität“ wurde anhand des SAS ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Es ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Faktoren identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ wurde daher insgesamt mit niedrig bewertet (siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F).

Die anschließenden Behandlungsphasen der ALPHA-Studie wurden in einem offenen und nicht-kontrollierten Design durchgeführt. Die Ergebnisse dazu werden ergänzend dargestellt. Es wird für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ jedoch aufgrund der Methodik der Erhebung keine Verzerrung angenommen.

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

In der Studie ALPHA traten bis zum 3. Datenschnitt vom 31.03.2023 in keinem Studienarm Todesfälle auf.

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

Eine Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt, da mit der Studie ALPHA nur eine relevante Studie vorlag.

Es kann von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

4.3.1.3.1.2 Endpunktkategorie: Morbidität – RCT

4.3.1.3.1.2.1 Endpunkt: Hämoglobinwert-assoziierte Endpunkte – RCT

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

Tabelle 4-18: Operationalisierung des Endpunkts „Hämoglobinwert-assoziierte Endpunkte“

Studie	Operationalisierung
ALPHA	<p>Die Hämoglobinwert-assoziierten Endpunkte umfassten die folgenden Auswertungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • „Veränderung des Hämoglobinwertes gegenüber Baseline“ • „Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem Anstieg des Hämoglobinwertes von ≥ 2 g/dl bei gleichzeitigem Fehlen von Transfusionen“ • „Anteil der Patientinnen und Patienten mit Hämoglobin-Normalisierung“ <p>Veränderung des Hämoglobinwertes gegenüber Baseline</p> <p>Die Veränderung des Hb-Wertes gegenüber Baseline war definiert als der Unterschied zwischen dem Hb-Wert zu Baseline – definiert als niedrigster beobachteter Hb-Wert zwischen Screening und Tag 1 der Studie – und den Studienvisiten im Verlauf der Studie. Hb-Werte, die innerhalb 4 Wochen nach einer Transfusion erhoben wurden, sind nicht in das MMRM-Modell für die primäre Wirksamkeitsanalyse einbezogen worden.</p> <p>Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem Anstieg des Hämoglobinwertes von ≥ 2 g/dl bei gleichzeitigem Fehlen von Transfusionen</p> <p>Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem Anstieg des Hämoglobinwertes von ≥ 2 g/dl bei gleichzeitigem Fehlen von Transfusionen war definiert als Anstieg des Hb-Wertes um ≥ 2 g/dl von Baseline bis Woche 12 bzw. Woche 24 und Transfusionsfreiheit während der 12-wöchigen randomisierten Behandlungsphase 1 bzw. der Behandlungsphase 2. Eine Veränderung des Hb-Wertes von ≥ 2 g/dl wurde als klinisch relevant angesehen.</p> <p>Patientinnen und Patienten, die während der Behandlungsphase vorzeitig aus der Studienbehandlung ausgeschieden waren, bei denen der Hb-Wert in Woche 12 bzw. Woche 24 fehlte oder die mindestens eine Transfusion erhalten haben, galten als Patientinnen und Patienten, die das Kriterium nicht erfüllen.</p> <p>Hämoglobin-Normalisierung</p> <p>Eine Hämoglobin-Normalisierung war definiert als ein Hb-Wert oberhalb der unteren Grenze des normalen Referenzbereichs. Patientinnen und Patienten mit Transfusionen innerhalb von 4 Wochen vor Woche 12 oder Woche 24 galten als nicht Hb-normalisiert, unabhängig von den zu diesen Zeitpunkten tatsächlich beobachteten Werten.</p> <p><u>Erhebung</u></p> <p>Blutproben wurden zum Zeitpunkt des Screenings (Tag -45 bis 1), an Tag 1, und danach wöchentlich außer in den Wochen 5, 9, 11, 17, 21, 23 in Behandlungsphase 1 und 2 entnommen. Im Jahr 1 der LTE erfolgte die Entnahme von Blutproben monatlich zu Woche 28, 32, 36, 40, 44, 48, 52, 56, 60, 64, 68 und 72. Im Jahr 2 (optionale LTE) erfolgte die Entnahme alle zwei Monate zu Woche 80, 88, 96, 104, 112 und 120. Falls die Ergebnisse der zentralen Labortests nicht rechtzeitig vorlagen, konnten die Proben bei einem außerplanmäßigen Besuch entnommen und vor Ort analysiert werden. Während der Studie konnten unvorhergesehene zusätzliche Blutentnahmen zur Sicherheitsüberwachung, falls erforderlich, vorgenommen werden. Da PNH-Erythrozyten während der Probenentnahme, der Behandlung und/oder des Versands anfälliger für Hämolyse sind, musste zudem zur Sicherheit bei allen Patientinnen und Patienten bei den Visiten zu Woche 12 und Woche 24 eine zusätzliche hämatologische Probe entnommen werden.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Transfusionsdaten, einschließlich der Anzahl der transfundierten Erythrozyteneinheiten, des zugehörigen Hb-Wertes vor der Transfusion (mit Retikulozytenzahl, falls verfügbar) und des Grundes für die Transfusion wurden vom Zeitpunkt des Screenings bis zur Nachbeobachtung (aus den Aufzeichnungen des Studienzentrums und jeder anderen Stelle, an der die Patientin oder der Patient Transfusionen erhielt) und im Fallberichtsformular jeder Patientin und jedes Patienten erfasst.</p> <p><u>Patientenrelevanz</u></p> <p>Zusätzliche Angaben zum Endpunkt sowie zur Patientenrelevanz können dem Abschnitt 4.2.5.2 entnommen werden.</p> <p><u>Auswertung</u></p> <p>Die Auswertung erfolgt auf Basis des modifizierten Full Analysis Set.</p> <p>Es wird die Veränderung des Hb-Wertes von Baseline bis Woche 12 dargestellt. Für die Veränderung des Hb-Wertes werden zu Baseline und Woche 12 folgende Maße dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • n/N (%) • MW (SD) <p>Eine standardisierte Mittelwertdifferenz wurde mittels Hedges' g und dem korrespondierenden KI berechnet und dargestellt.</p> <p>Zudem wird die Veränderung des Hb-Wertes von Baseline bis Woche 12 mittels MMRM, stratifiziert nach Transfusionsanamnese (> 2 versus ≤ 2 Transfusionen innerhalb von 6 Monaten vor dem Screening) und Hb-Wert (< 8,5 g/dl versus ≥ 8,5 g/dl) zum Zeitpunkt des Screenings, modelliert und anhand der folgenden statistischen Maße dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des LS-Mean (SE) inkl. 95 %-KI • Differenz der LS-Mean-Veränderung (SE) (Danicopan vs. Placebo) inkl. 95 %-KI und p-Wert <p>Hb-Werte, die innerhalb von 4 Wochen nach einer Transfusion erhoben wurden, sind nicht in die MMRM-Analyse einbezogen worden.</p> <p>Die Behandlungsphase 2 (bis Woche 24) und die LTE werden deskriptiv und ergänzend berichtet und sind dem separaten Anhang 4-G zu entnehmen.</p> <p>Für die Analyse der dichotomen Endpunkte „Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem Anstieg des Hämoglobinwertes von ≥ 2 g/dl bei gleichzeitigem Fehlen von Transfusionen“ und „Hämoglobin-Normalisierung“ werden zu Woche 12 die folgenden statistischen Maße herangezogen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • n/N (%) • RR inkl. 95 %-KI • OR inkl. 95 %-KI • RD inkl. 95 %-KI • p-Wert <p>Hb-Werte zu Woche 12, die innerhalb von 4 Wochen nach einer Transfusion erhoben wurden, sind nicht in die Analyse einbezogen worden bzw. führten zur Wertung als Kategorie nicht erreicht. Die Berechnung der RD und des p-Wertes erfolgte mittels Cochran-Mantel-Haenszel Methode, stratifiziert nach Transfusionsanamnese (> 2 versus ≤ 2 Transfusionen innerhalb von 6 Monaten vor dem Screening) und Hb-Wert (< 8,5 g/dl versus ≥ 8,5 g/dl) zum Zeitpunkt des Screenings.</p> <p><u>Datenschnitt</u></p> <p>Berücksichtigt wurde der Datenschnitt vom 31.03.2023, zu welchem alle in die Studie randomisierten Patientinnen und Patienten die 24-wöchige Behandlungsphase abgeschlossen hatten.</p>

Studie	Operationalisierung
Quelle: (63-66)	
Hb Hämoglobin; KI: Konfidenzintervall; LS: Least square; LTE: Long-term Extension; MMRM: Mixed Models for Repeated Measures; MW: Mittelwert; n: Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patientinnen und Patienten; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.	

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

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

Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die „Hämoglobinwert-assoziierten Endpunkte“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ALPHA	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der ALPHA-Studie wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Bei der 12-wöchigen TP1 der ALPHA-Studie, die zur Ableitung des medizinischen Zusatznutzens von Danicopan herangezogen wird, handelt es sich um eine randomisierte (2:1), zweiarmige, aktiv-kontrollierte Studienphase. Die Behandlung mit Danicopan bzw. Placebo erfolgte doppelblind jeweils als Zusatztherapie zu Ravulizumab oder Eculizumab für diese 12-wöchige TP1.

Die „Hämoglobinwert-assoziierten Endpunkte“ wurden anhand des mFAS ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Der Hb-Wert wurde für alle Hämoglobinwert-assoziierten Endpunkte in der ALPHA-Studie anhand standardisierter Labormethoden im Rahmen der hämatologischen Untersuchung des Blutes der Patientinnen und Patienten in einem zentralen Studienlabor bestimmt.

Es ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Faktoren identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial für die „Hämoglobinwert-assoziierten Endpunkte“ wurde daher insgesamt mit niedrig bewertet (siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F).

Die anschließenden Behandlungsphasen der ALPHA-Studie wurden in einem offenen und nicht-kontrollierten Design geführt. Die Ergebnisse dazu werden ergänzend dargestellt. Es wird für die „Hämoglobinwert-assoziierten Endpunkte“ jedoch aufgrund der Methodik der Erhebung keine Verzerrung angenommen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Hämoglobinwert-assoziierte Endpunkte“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Veränderung des Hämoglobinwertes gegenüber Baseline

Tabelle 4-20: Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung des Hämoglobinwertes gegenüber Baseline“ bis Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Danicopan + C5-Inhibitor (N = 57)			Placebo + C5-Inhibitor (N = 26)			Danicopan + C5-Inhibitor vs. Placebo + C5-Inhibitor
	n/N (%)	MW (SD) in g/dl	Veränderung zu Baseline ^a LS-Mean (SE) in g/dl [95 %-KI]	n/N (%)	MW (SD) in g/dl	Veränderung zu Baseline ^a LS-Mean (SE) in g/dl [95 %-KI]	
ALPHA Datenschnitt: 31. März 2023							Δ LS-Mean (SE) in g/dl [95 %-KI] ^{a,b,c} p-Wert Hedges' g [95 % KI]
Baseline	57/57 (100)	7,67 (0,95)	-	26/26 (100)	7,90 (1,04)	-	-
Woche 12	47/57 (82,5)	10,59 (1,51)	2,814 (0,196) [2,422; 3,206]	24/26 (92,3)	8,62 (1,10)	0,413 (0,309) [-0,203; 1,028]	2,402 (0,364) [1,675; 3,129] < 0,0001 1,41 [0,90; 2,01]

C5-Inhibitor: Ravulizumab oder Eculizumab

a: Anzahl der auswertbaren Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer des mFAS, bei denen die Daten zu Baseline und zu mindestens einem Zeitpunkt nach Baseline auswertbar waren.

b: MMRM-Analyse, Stratifizierungsfaktoren: Transfusionsanamnese (> 2 versus ≤ 2 Transfusionen innerhalb von 6 Monaten vor dem Screening) und Hb-Wert (< 8,5 g/dl versus ≥ 8,5 g/dl) zum Zeitpunkt des Screenings.

c: Die Differenz der LS-Mean wurde berechnet als Danicopan-Mittelwert minus Placebo-Mittelwert.

Quelle: (67).

mFAS: modified Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; LS: Least square; MMRM: Mixed Models for Repeated Measures; MW: Mittelwert; N: Gesamtanzahl an Patientinnen und Patienten im Analyseset; n: Anteil an Patientinnen und Patienten im Analyseset; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.

Zum Datenschnitt vom 31.03.2023 zeigte sich bei der Analyse der Veränderung des Hämoglobinwertes von Baseline bis Woche 12 eine Erhöhung des Hb-Wertes von 2,814 g/dl ($\pm 0,196$ g/dl) im Danicopan-Arm und 0,413 g/dl ($\pm 0,309$ g/dl) im Vergleichsarm. Der Hb-Wert zu Woche 12 betrug 10,59 g/dl im Danicopan-Arm und 8,62 g/dl im Vergleichsarm. Durch Danicopan als Zusatztherapie zu einem C5-Inhibitor kam es gegenüber der alleinigen Therapie mit einem C5-Inhibitor zu einer statistisch signifikanten und klinisch relevanten Erhöhung des Hb-Wertes (Δ LS-Mean = 2,402 g/dl, 95 %-KI [1,675; 3,129], $p < 0,0001$; Hedges' $g = 1,41$, 95 %-KI [0,90; 2,01]). Dabei ist besonders der rasche Wirkeintritt hervorzuheben. Bereits nach Woche 1 konnte der Hb-Wert statistisch signifikant durch Danicopan als Zusatztherapie gesteigert werden (siehe auch Abbildung 4-3). Während den anschließenden Behandlungsphase 2 (bis Woche 24) und der LTE zeigt sich auch der nachhaltige Effekt unter Danicopan. Die zuvor gezeigte Verbesserung des Hb-Wertes blieb weiterhin stabil (siehe Abbildung 4-4).

Betrachtet man die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm, welche ab Woche 12 ebenfalls Danicopan als Zusatztherapie erhalten haben, so wird auch dort die deutliche Verbesserung des Hb-Wertes durch die zusätzliche Therapie mit Danicopan ersichtlich. Es zeigte sich zwischen Woche 12 und Woche 24 eine deutliche Erhöhung des Hb-Wertes zu einem zum Interventionsarm vergleichbaren Niveau. Auch hier wird der schnelle Wirkeintritt sichtbar (siehe Abbildung 4-4).

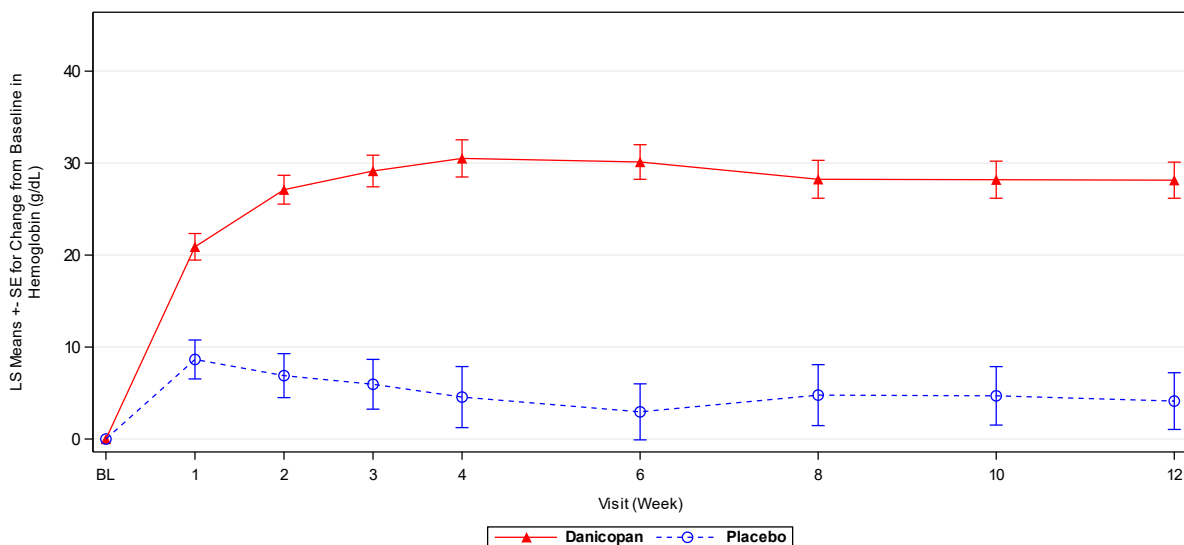


Abbildung 4-3: Mittlere Veränderung der Hämoglobinwerte gegenüber Baseline (LS-Mean \pm SE) während der kontrollierten Behandlungsphase 1.

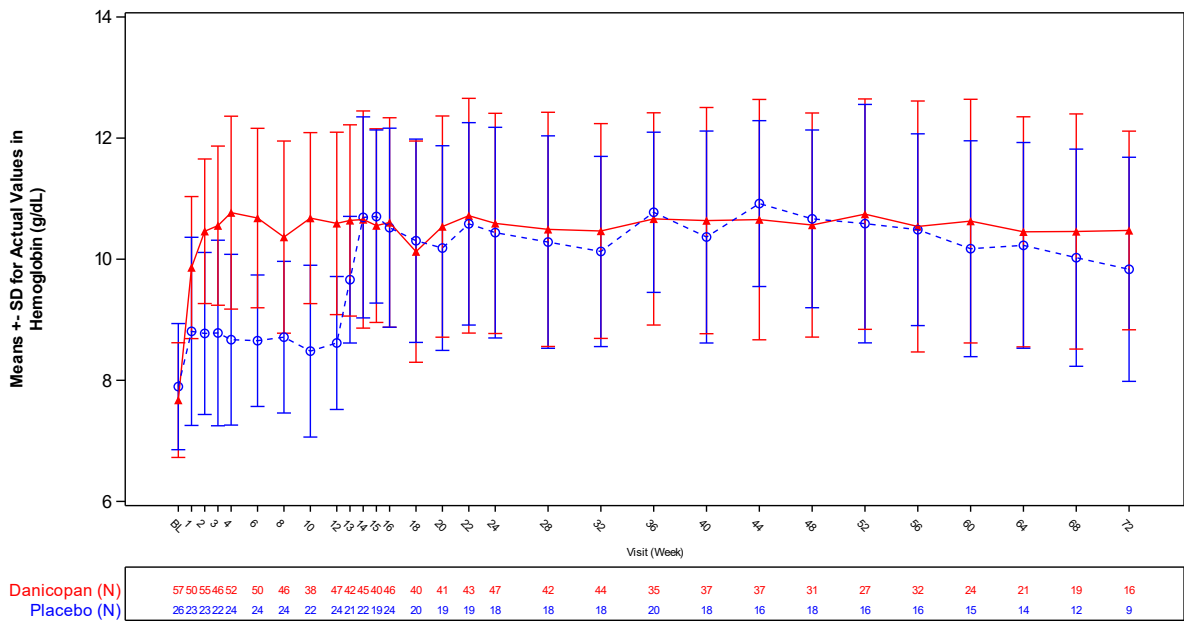


Abbildung 4-4: Darstellung der Hämoglobinwerte bis Woche 72. Nach Ende der Behandlungsphase 1 zu Woche 12 erfolgte der Wechsel von Patientinnen und Patienten, die Placebo + C5-Inhibitor erhielten, zu Danicopan + C5-Inhibitor.

Anstieg des Hämoglobinwertes von ≥ 2 g/dl bei gleichzeitigem Fehlen von Transfusionen

Tabelle 4-21: Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem Anstieg des Hämoglobinwertes von ≥ 2 g/dl bei gleichzeitigem Fehlen von Transfusionen“ bis Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Danicopan + C5-Inhibitor (N = 57) ^a	Placebo + C5-Inhibitor (N = 26) ^a	Danicopan + C5-Inhibitor vs. Placebo + C5-Inhibitor			
			RR [95 %-KI] ^d	OR [95 %-KI] ^d	RD ^e [95 %-KI] ^d	p-Wert ^e
ALPHA Datenschnitt: 31. März 2023	n/N (%) ^b [95 %-KI] ^c	n/N (%) ^b [95 %-KI] ^c				
Woche 12	31/57 (54,4) [40,7; 67,6]	0/26 (0) [0; 13,2]	n.b.	n.b.	0,47 [0,32; 0,62]	< 0,0001

C5-Inhibitor: Ravulizumab oder Eculizumab

a: Anzahl der auswertbaren Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer des mFAS, bei denen die Daten zu Baseline und zu mindestens einem Zeitpunkt nach Baseline auswertbar waren.

b: Das Ereignis war definiert als Anstieg des Hämoglobinwertes um ≥ 2 g/dl gegenüber Baseline bis Woche 12 und Transfusionsfreiheit während der 12-wöchigen Behandlungsphase 1.

c: Das 95 %-KI für jede Behandlungsgruppe wurde bestimmt anhand der Clopper-Pearson-Methode

d: Das 95 %-KI für den Unterschied zwischen Behandlungsgruppen wurde bestimmt anhand Miettinen und Nurminen-Methode.

e: RD und p-Wert bestimmt mit Cochran-Mantel-Haenszel Methode; Stratifizierungsfaktoren: Transfusionsanamnese (> 2 versus ≤ 2 Transfusionen innerhalb von 6 Monaten vor dem Screening) und Hb-Wert ($< 8,5$ g/dl versus $\geq 8,5$ g/dl) zum Zeitpunkt des Screenings

Quelle: (67).

mFAS: modified Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; N: Gesamtanzahl an Patientinnen und Patienten im Analyseset; n: Anteil an Patientinnen und Patienten mit Ereignis; n.b.: Nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko.

Zum Datenschnitt vom 31.03.2023 zeigte sich, dass unter Danicopan als Zusatztherapie bei über der Hälfte der Patientinnen und Patienten (54,4 %) der Hb-Wert um mehr als 2 g/dl anstieg, bei gleichzeitigem Fehlen von Transfusionen bis Woche 12. Im Vergleichsarm war dies bei keiner Patientin und keinem Patienten der Fall. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war klinisch hochrelevant und statistisch signifikant (RD = 0,47, 95 %-KI [0,32; 0,62], $p < 0,0001$) zugunsten von Danicopan als Zusatztherapie.

Bis einschließlich Woche 24 zeigten insgesamt 41,8 % der Patientinnen und Patienten im Danicopan-Arm einen Anstieg des Hb-Wertes um mehr als 2 g/dl, bei gleichzeitigem Fehlen von Transfusionen.

Betrachtet man die Patientinnen und Patienten aus dem Vergleichsarm, welche ab Woche 12 ebenfalls Danicopan als Zusatztherapie erhalten, so erreichten 33,3 % der Patientinnen und Patienten einen Anstieg des Hb-Wertes um mehr als 2 g/dl, bei gleichzeitigem Fehlen von Transfusionen.

Hämoglobin-Normalisierung

Tabelle 4-22: Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil der Patientinnen und Patienten mit Hämoglobin-Normalisierung“ bis Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Danicopan + C5-Inhibitor (N = 57) ^a	Placebo + C5-Inhibitor (N = 26) ^a	Danicopan + C5-Inhibitor vs. Placebo + C5-Inhibitor			
			RR [95 %- KI] ^d	OR [95 %-KI] ^d	RD ^e [95 %-KI] ^d	p-Wert ^e
ALPHA Datenschnitt: 31. März 2023	n/N (%) ^b [95 %-KI] ^c	n/N (%) ^b [95 %-KI] ^c				
Woche 12	15/57 (26,3) [15,5; 39,7]	0/26 (0,0) [0,0; 13,2]	n.b.	n.b.	0,18 [0,02; 0,35]	0,0032

C5-Inhibitor: Ravulizumab oder Eculizumab

a: Anzahl der auswertbaren Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer des mFAS, bei denen die Daten zu Baseline und zu mindestens einem Zeitpunkt nach Baseline auswertbar waren.

b: Das Ereignis war definiert als Anstieg des Hämoglobinwertes höher als die untere geschlechtsspezifische Normgrenze (Männer: 13,6 – 18,0 g/dl; Frauen: 12,0 – 16,0 g/dl).

c: Das 95 %-KI für jede Behandlungsgruppe wurde bestimmt anhand der Clopper-Pearson-Methode

d: Das 95 %-KI für den Unterschied zwischen Behandlungsgruppen wurde bestimmt anhand Miettinen und Nurminen-Methode.

e: RD und p-Wert bestimmt mit Cochran-Mantel-Haenszel Methode; Stratifizierungsfaktoren: Transfusionsanamnese (> 2 versus ≤ 2 Transfusionen innerhalb von 6 Monaten vor dem Screening) und Hb-Wert (< 8,5 g/dl versus ≥ 8,5 g/dl) zum Zeitpunkt des Screenings

Quelle: (67).

mFAS: modified Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; N: Gesamtanzahl an Patientinnen und Patienten im Analyseset; n: Anteil an Patientinnen und Patienten mit Ereignis; n.b.: Nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko.

Zu Studienbeginn befand sich der Hb-Wert in beiden Behandlungsarmen unterhalb des Normbereichs (Männer: 13,6 – 18,0 g/dl; Frauen: 12,0 – 16,0 g/dl). Zum Datenschnitt vom 31.03.2023 zeigte sich, dass unter Danicopan als Zusatztherapie bis Woche 12 bei 26,3 % der Patientinnen und Patienten eine Normalisierung des Hämoglobins stattfand. Im Vergleichsarm, unter alleiniger Therapie mit einem C5-Inhibitor, war dies bei keiner Patientin und keinem Patienten der Fall. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war klinisch hochrelevant und statistisch signifikant (RD = 0,18, 95 %-KI [0,02; 0,35], p = 0,0032) zugunsten von Danicopan als Zusatztherapie.

Bis einschließlich Woche 24 zeigten insgesamt 20,0 % der Patientinnen und Patienten im Danicopan-Arm eine Normalisierung des Hb-Wertes.

Fazit: Bei zusammenfassender Betrachtung der Hämoglobinwert-assoziierten Endpunkte konnte durch Danicopan als Zusatztherapie gegenüber der alleinigen Therapie mit einem C5-Inhibitor der Hämoglobin-Wert statistisch signifikant erhöht werden. Dieser blieb auch über die gesamte Behandlungsdauer stabil. Besonders hervorzuheben ist dabei der rasche Wirkeintritt unter der Behandlung mit Danicopan. Auch der Anteil an Patientinnen und Patienten mit einem klinisch relevanten Anstieg des Hämoglobinwertes um mehr als 2 g/dl bei

gleichzeitigem Fehlen von Transfusion und der Anteil an Patientinnen und Patienten mit Hämoglobin-Normalisierung war statistisch signifikant zugunsten von Danicopan als Zusatztherapie. Die Wirkung von Danicopan war dabei nachhaltig und stabil über die Behandlungsdauer.

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

Eine Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt, da mit der Studie ALPHA nur eine relevante Studie vorlag.

Es kann von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

4.3.1.3.1.2 Endpunkt: Transfusionsvermeidung und -bedarf – RCT

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

Tabelle 4-23: Operationalisierung des Endpunkts „Transfusionsvermeidung und -bedarf“

Studie	Operationalisierung
ALPHA	<p>Der Endpunkt Transfusionsvermeidung und -bedarf wurde auf Basis nachfolgender Parameter erfasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> • „Transfusionsvermeidung“ • „Transfundierte Erythrozyteneinheiten und Transfusionsfälle“ <p>Transfusionsvermeidung</p> <p>Die Transfusionsvermeidung war definiert als der Anteil der Patientinnen und Patienten, der gemäß der im Protokoll spezifizierten Kriterien ab Baseline bis Woche 12 bzw. Woche 24 keine Transfusion benötigte. Transfusionsvermeidung wurde somit nur von Patientinnen und Patienten erreicht, die keine Transfusion erhielten und in Woche 12 bzw. Woche 24 nicht den im Protokoll spezifizierten Kriterien für eine Transfusion entsprachen.</p> <p>Patientinnen und Patienten, welche die im Protokoll festgelegten Kriterien für eine Transfusion erfüllten, galten als transfundiert, unabhängig davon, ob eine Transfusion verabreicht wurde.</p> <p>Es wurde empfohlen, eine Transfusion mit Erythrozytenkonzentraten zu verabreichen, wenn eine Patientin oder ein Patient eines der folgenden Kriterien erfüllt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ein Hb-Wert von < 7 g/dl, unabhängig vom Vorhandensein klinischer Anzeichen oder Symptome. • Ein Hb-Wert von < 9 g/dl mit Anzeichen oder Symptomen von ausreichendem Schweregrad, um eine Transfusion zu rechtfertigen. <p>Patientinnen und Patienten, die vorzeitig aus der Studienbehandlung ausgeschieden waren oder bei denen während der Behandlungsphase eine Bewertung des Transfusionsgeschehens fehlte, wurden so behandelt, als hätten sie die Transfusionsfreiheit für die Behandlungsphase nicht erreicht. Bei Patientinnen und Patienten, die während der Behandlungsphase aus einem anderen Grund aus der Studie ausgeschieden waren, wurden die Daten bis zum Zeitpunkt des Ausscheidens zur Bewertung der Transfusionsfreiheit herangezogen.</p> <p>Transfundierte Erythrozyteneinheiten und Transfusionsfälle</p> <p>Gemessen wurde die Gesamtzahl an Transfusionen sowie der Erythrozyteneinheiten nach Behandlungsgruppe, die in den 12 bzw. 24 Wochen nach Beginn der Studienbehandlung (d. h. Behandlungsphase 1 bzw. 2) und 12 bzw. 24 Wochen vor Beginn der Studienbehandlung transfundiert wurden. Eine Erythrozyteneinheit war hierbei definiert als das Erythrozyten-Volumen, das ausreichend für eine Erhöhung des Hämoglobinwertes um etwa 1 g/dl war.</p> <p>Transfusionsdaten, einschließlich der Anzahl an transfundierten Erythrozyteneinheiten, des zugehörigen Hämoglobinwertes vor der Transfusion (mit Retikulozytenzahl, falls verfügbar) und der Grund für die Transfusion wurden vom Zeitpunkt des Screenings bis zur Nachbeobachtung erhoben (aus den Aufzeichnungen des Studienzentrums und jedem Ort, an dem die Transfusionen erhalten wurden) und im Fallberichtsformular erfasst.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p><u>Erhebung</u></p> <p>Der Hämoglobinwert der Patientinnen und Patienten wurde zum Screening-Zeitpunkt (Tag -45 bis -1), an Tag 1, und danach wöchentlich bestimmt. Blutproben wurden zum Screening-Zeitpunkt (Tag -45 bis -1), an Tag 1, und danach wöchentlich außer in Wochen 5, 9, 11, 17, 21, 23 in den Behandlungszeiträumen 1 und 2, zu Woche 28, 32, 36, 40, 44, 48, 52, 56, 60, 64, 68 (LTE-Jahr 1), zu Woche 80, 88, 96, 104 und 112 (optionale LTE-Jahr 2) sowie zum Behandlungsende (Woche 72 oder 120) entnommen. Entsprachen Patientinnen und Patienten den im Protokoll spezifizierten Transfusionskriterien (siehe oben), erfolgte eine Transfusion von Erythrozyteneinheiten zur Erhöhung des Hämoglobinwertes. Nach der Transfusion wurde vom Zentrallabor oder einem lokalen Labor bestätigt, dass sich der Hämoglobinwert oberhalb des im Studienprotokoll definierten Schwellenwertes befand.</p> <p><u>Patientenrelevanz</u></p> <p>Zusätzliche Angaben zum Endpunkt sowie zur Patientenrelevanz können dem Abschnitt 4.2.5.2 entnommen werden.</p> <p><u>Auswertung</u></p> <p>Die Auswertung erfolgt auf Basis des modifizierten Full Analysis Set.</p> <p>Für die Analyse des dichotomen Endpunkts „Transfusionsvermeidung“ werden zu Woche 12 die folgenden statistischen Maße herangezogen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • n/N (%) • RR inkl. 95 %-KI • OR inkl. 95 %-KI • RD inkl. 95 %-KI • p-Wert <p>Die Berechnung der RD und des p-Wertes erfolgte mittels Cochran-Mantel-Haenszel Methode, stratifiziert nach Transfusionsanamnese (> 2 versus ≤ 2 Transfusionen innerhalb von 6 Monaten vor dem Screening) und Hb-Wert (< 8,5 g/dl versus ≥ 8,5 g/dl) zum Zeitpunkt des Screenings.</p> <p>Für die Veränderung der transfundierte Erythrozyteneinheiten und Transfusionsfälle werden zum Zeitpunkt 12 Wochen vor Therapiebeginn und zu Woche 12 folgende Maße dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • MW (SD) <p>Eine standardisierte Mittelwertdifferenz wurde mittels Hedges' g und dem korrespondierenden KI berechnet und dargestellt.</p> <p>Zudem wird die Veränderung mittels ANCOVA, die die Behandlungsgruppe und die Transfusionseinheiten/Instanzen aus den 12 Wochen vor Beginn der Behandlung sowie die Stratifikationsfaktoren Transfusionsanamnese (> 2 versus ≤ 2 Transfusionen innerhalb von 6 Monaten vor dem Screening) und Hb-Wert (< 8,5 g/dl versus ≥ 8,5 g/dl) zum Zeitpunkt des Screenings einschließt, modelliert und anhand der folgenden statistischen Maße dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des LS-Mean (SE) inkl. 95 %-KI • Differenz der LS-Mean-Veränderung (SE) (Danicopan vs. Placebo) inkl. 95 %-KI und p-Wert <p>Die Behandlungsphase 2 (bis Woche 24) und die LTE werden deskriptiv und ergänzend berichtet und sind dem separaten Anhang 4-G zu entnehmen.</p> <p><u>Datenschnitt</u></p> <p>Berücksichtigt wurde der Datenschnitt vom 31.03.2023, zu welchem alle in die Studie randomisierten Patientinnen und Patienten die 24-wöchige Behandlungsphase abgeschlossen hatten.</p>
Quelle: (63-66)	<p>KI: Konfidenzintervall; LS: Least square; LTE: Long-term Extension; MMRM: Mixed Models for Repeated Measures; MW: Mittelwert; n: Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patientinnen und Patienten; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.</p>

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

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

Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Transfusionsvermeidung und -bedarf“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ALPHA	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der ALPHA-Studie wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Bei der 12-wöchigen TP1 der ALPHA-Studie, die zur Ableitung des medizinischen Zusatznutzens von Danicopan herangezogen wird, handelt es sich um eine randomisierte (2:1), zweiarmige, aktiv-kontrollierte Studienphase. Die Behandlung mit Danicopan bzw. Placebo erfolgte doppelblind jeweils als Zusatztherapie zu Ravulizumab oder Eculizumab für diese 12-wöchige TP1.

Der Endpunkt „Transfusionsvermeidung und -bedarf“ wurde anhand des mFAS ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Des Weiteren wurden definierte Regeln bzw. objektive Kriterien zur Verabreichung von Transfusionen angewandt (z.B. Hämoglobin-Spiegel).

Es ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Faktoren identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Transfusionsvermeidung und -bedarf“ wurde daher insgesamt mit niedrig bewertet (siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F).

Die anschließenden Behandlungsphasen der ALPHA-Studie werden in einem offenen und nicht-kontrollierten Design geführt. Die Ergebnisse dazu werden ergänzend dargestellt. Es wird für den Endpunkt „Transfusionsvermeidung und -bedarf“ jedoch aufgrund der Methodik der Erhebung keine Verzerrung angenommen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Transfusionsvermeidung und -bedarf“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Transfusionsvermeidung

Tabelle 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt „Transfusionsvermeidung“ bis Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Danicopan + C5-Inhibitor (N = 57) ^a	Placebo + C5-Inhibitor (N = 26) ^a	Danicopan + C5-Inhibitor vs. Placebo + C5-Inhibitor			
			RR [95 %-KI] ^d	OR [95 %-KI] ^d	RD ^e [95 %-KI] ^d	p-Wert ^e
ALPHA Datenschnitt: 31. März 2023	n/N (%) ^b [95 %-KI] ^c	n/N (%) ^b [95 %-KI] ^c				
Woche 12	45/57 (78,9) [66,1; 88,6]	8/26 (30,8) [14,3; 51,8]	2,57 [1,50; 6,82]	8,44 [2,65; 27,72]	0,46 [0,29; 0,64]	< 0,0001

C5-Inhibitor: Ravulizumab oder Eculizumab

a: Anzahl der auswertbaren Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer des mFAS, bei denen die Daten zu Baseline und zu mindestens einem Zeitpunkt nach Baseline auswertbar waren.

b: Transfusionsvermeidung ist definiert als der Anteil der Patientinnen und Patienten, die bis Woche 12 keine Transfusion gemäß den im Protokoll festgelegten Richtlinien benötigten.

c: Das 95 %-KI für jede Behandlungsgruppe wurde bestimmt anhand der Clopper-Pearson-Methode

d: Das 95 %-KI für den Unterschied zwischen Behandlungsgruppen wurde bestimmt anhand Miettinen und Nurminen-Methode.

e: RD und p-Wert bestimmt mit Cochran-Mantel-Haenszel Methode; Stratifizierungsfaktoren: Transfusionsanamnese (> 2 versus ≤ 2 Transfusionen innerhalb von 6 Monaten vor dem Screening) und Hb-Wert (< 8,5 g/dl versus ≥ 8,5 g/dl) zum Zeitpunkt des Screenings

Quelle: (67).

mFAS: modified Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; N: Gesamtanzahl an Patientinnen und Patienten im Analyseset; n: Anteil an Patientinnen und Patienten mit Ereignis; n.b.: Nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko.

Zum Datenschnitt vom 31.03.2023 zeigte sich, dass unter Danicopan als Zusatztherapie bis Woche 12 insgesamt 78,9 % der Patientinnen und Patienten keine Transfusionen mehr benötigten. Im Vergleichsarm, unter alleiniger Therapie mit einem C5-Inhibitor war dies nur bei einem Drittel der Patientinnen und Patienten (30,8 %) der Fall. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war klinisch hoch relevant und statistisch signifikant (RD = 0,46, 95 %-KI [0,29; 0,64], p < 0,0001) zugunsten von Danicopan als Zusatztherapie.

Zwischen Woche 12 und Woche 24 blieben 80,0 % der Patientinnen und Patienten im Danicopan-Arm transfusionsfrei. Ab Baseline bis Woche 24 benötigten weiterhin noch 69,1 % der Patientinnen und Patienten keine Transfusionen. Während der LTE blieben zwischen Woche 24 und Woche 48 89,7 % der Patientinnen und Patienten, die in den Danicopan-Arm randomisiert wurden, transfusionsfrei. Zwischen Woche 48 und Woche 72 betrug der Anteil transfusionsfreier Patientinnen und Patienten 85,0 % (n = 17/20). Insgesamt betrachtet kann daher von einem langfristigen Behandlungseffekt ausgegangen werden.

Bei Betrachtung der Patientinnen und Patienten aus dem Vergleichsarm, welche ab Woche 12 ebenfalls Danicopan als Zusatztherapie erhalten haben, so benötigten 83,3 % zwischen Woche 12 und Woche 24 keine Transfusionen, im Vergleich zu 30,8 % und damit bei weniger als einem Drittel der Patientinnen und Patienten im Placebo-Arm zwischen Baseline und Woche 12 unter alleiniger Therapie mit einem C5-Inhibitor.

Diese Verbesserung der Transfusionsfreiheit für Patientinnen und Patienten, die in den Placebo-Arm randomisiert wurden und nach Woche 24 Danicopan als Zusatztherapie erhalten hatten, blieb auch zwischen Woche 24 und Woche 48 bei 80,0 % bzw. zwischen Woche 48 und Woche 72 bei 75 % und lag damit über dem 2fachen im Vergleich zur alleinigen Therapie mit einem C5-Inhibitor.

Transfusionsbedarf

Tabelle 4-26: Ergebnisse für den Endpunkt „Transfundierte Erythrozyteneinheiten und Transfusionsfälle“ bis Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Danicopan + C5-Inhibitor (N = 57)			Placebo + C5-Inhibitor (N = 26)			Danicopan + C5-Inhibitor vs. Placebo + C5-Inhibitor
	12 Wochen vor Therapiebeginn	12 Wochen nach Therapiebeginn	Veränderung ^{a,b} LS-Mean (SE) [95 %-KI]	12 Wochen vor Therapiebeginn	12 Wochen nach Therapiebeginn	Veränderung ^{a,b} LS-Mean (SE) [95 %-KI]	
ALPHA Datenschnitt: 31. März 2023	MW (SD)		MW (SD)	MW (SD)		ΔLS-Mean (SE) ^{a,b,c} [95 %-KI] p-Wert Hedges' g [95 %-KI]	
Anzahl transfundierter RBC-Einheiten	2,0 (2,31)	0,7 (1,59)		-1,40 (0,21) [-1,83; -0,98]	2,3 (2,17)		2,1 (2,27)
Anzahl Transfusionsereignisse	1,3 (1,34)	0,5 (1,15)	-0,89 (0,14) [-1,17; -0,62]	1,4 (1,33)	1,3 (1,34)	-0,12 (0,20) [-0,53; 0,28]	-0,77 (0,25) [-1,26; -0,28] 0,0024 -0,66 [-1,16; -0,20]

C5-Inhibitor: Ravulizumab oder Eculizumab

a: Anzahl der auswertbaren Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer des mFAS, bei denen die Daten zu Baseline und zu mindestens einem Zeitpunkt nach Baseline auswertbar waren.

b: Die Schätzungen basieren auf einer ANCOVA, die die Behandlungsgruppe und -anzahl an Transfusionseinheiten und Transfusionsereignisse 12 Wochen vor Beginn der Behandlung einschließt. Stratifizierungsfaktoren: Transfusionsanamnese (> 2 versus ≤ 2 Transfusionen innerhalb von 6 Monaten vor dem Screening) und Hb-Wert (< 8,5 g/dl versus ≥ 8,5 g/dl) zum Zeitpunkt des Screenings.

c: Die Differenz der LS-Mean wurde berechnet als Danicopan-Mittelwert minus Placebo-Mittelwert.

Quelle: (67).

ANCOVA: Analysis of Covariance; mFAS: modified Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; LS-Mean: Least square mean; MW: Mittelwert; RBC-Einheit: Red Blood Cell Einheit (Erythrozytenkonzentrat); SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler des Mittelwertes.

Zum Datenschnitt vom 31.03.2023 zeigte sich sowohl bei der Analyse der Veränderung der Anzahl an transfundierten Erythrozyteneinheiten als auch bei der Veränderung der Anzahl an Transfusionsereignissen zwischen 12 Wochen vor Therapiebeginn bis 12 Wochen nach Therapiebeginn ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Danicopan als Zusatztherapie gegenüber der alleinigen Therapie mit einem C5-Inhibitor. In beiden Fällen konnten die mittleren Werte signifikant und klinisch relevant reduziert werden:

- Anzahl transfundierter Erythrozyteneinheiten:
 Δ LS-Mean = -1,32 g/l, 95 %-KI [-2,08; -0,57], $p = 0,0008$ und einem Hedges' $g = -0,78$, 95 %-KI [-1,28; -0,31]
- Anzahl Transfusionsereignisse:
 Δ LS-Mean = -0,77, 95 %-KI [-1,26; -0,28], $p = 0,0024$ und einem Hedges' $g = -0,66$, 95 %-KI [-1,16; -0,20]

Betrachtet man die Patientinnen und Patienten aus dem Vergleichsarm, welche ab Woche 12 ebenfalls Danicopan als Zusatztherapie erhielten, so konnten auch dort sowohl die Anzahl an transfundierten Erythrozyteneinheiten als auch die Anzahl an Transfusionsereignissen reduziert werden.

Fazit: Unter Danicopan als Zusatztherapie waren gegenüber der alleinigen Therapie mit einem C5-Inhibitor nicht nur statistisch signifikant mehr Patientinnen und Patienten transfusionsfrei, die Anzahl an transfundierten Erythrozyteneinheiten und die Anzahl an Transfusionsereignissen konnten ebenfalls statistisch signifikant reduziert werden.

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

Eine Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt, da mit der ALPHA-Studie nur eine relevante Studie vorlag.

Es kann von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

4.3.1.3.1.2.3 Endpunkt: Veränderung des LDH-Wertes – RCT

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

Tabelle 4-27: Operationalisierung des Endpunkts „Veränderung des LDH-Wertes“

Studie	Operationalisierung
ALPHA	<p>Die Veränderung des LDH-Wertes gegenüber Baseline war definiert als der Unterschied des LDH-Wertes zu Baseline – definiert als Durchschnitt aller verfügbaren Messwerte vor der ersten Dosis des Studienmedikaments – und Woche 12 der Studie.</p> <p><u>Erhebung</u></p> <p>Blutproben wurden zum Screening-Zeitpunkt (Tag -45 bis 1), an Tag 1, und danach wöchentlich außer in Wochen 5, 9, 11, 17, 21, 23 in den Behandlungszeiträumen 1 und 2, zu Woche 28, 32, 36, 40, 44, 48, 52, 56, 60, 64, 68 (LTE-Jahr 1), zu Woche 80, 88, 96, 104 und 112 (optionale LTE-Jahr 2) sowie zum Behandlungsende (Woche 72 oder 120) entnommen. Falls die Ergebnisse der zentralen Labortests nicht rechtzeitig vorlagen, konnten die Proben bei einem außerplanmäßigen Besuch entnommen und vor Ort analysiert werden. Während der Studie konnten unvorhergesehene zusätzliche Blutentnahmen zur Sicherheitsüberwachung, falls erforderlich, entnommen werden. Da PNH-Erythrozyten während der Probenentnahme, der Behandlung und/oder des Versands anfälliger für Hämolyse sind, musste zudem bei allen Patientinnen und Patienten bei den Visiten zu Woche 12 und Woche 24 eine hämatologische Probe zur Sicherheit entnommen werden.</p> <p><u>Patientenrelevanz</u></p> <p>Zusätzliche Angaben zum Endpunkt sowie zur Patientenrelevanz können dem Abschnitt 4.2.5.2 entnommen werden.</p> <p><u>Auswertung</u></p> <p>Die Auswertung erfolgt auf Basis des modifizierten Full Analysis Set.</p> <p>Es wird die Veränderung des LDH-Wertes von Baseline bis Woche 12 dargestellt. Für die Veränderung des LDH-Wertes werden zu Baseline und Woche 12 folgende Maße dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • n/N (%) • MW (SD) <p>Zudem wird die Veränderung des LDH-Wertes von Baseline bis Woche 12 mittels MMRM stratifiziert nach Transfusionsanamnese (> 2 versus ≤ 2 Transfusionen innerhalb von 6 Monaten vor dem Screening) und Hb-Wert ($< 8,5$ g/dl versus $\geq 8,5$ g/dl) zum Zeitpunkt des Screenings modelliert und anhand der folgenden statistischen Maße dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des LS-Mean (SE) inkl. 95 %-KI • Differenz der LS-Mean-Veränderung (SE) (Danicopan vs. Placebo) inkl. 95 %-KI und p-Wert <p>Die Behandlungsphase 2 (bis Woche 24) und die LTE werden deskriptiv und ergänzend berichtet und sind dem separaten Anhang 4-G zu entnehmen.</p> <p><u>Datenschnitt</u></p> <p>Berücksichtigt wurde der Datenschnitt vom 31.03.2023, zu welchem alle in die Studie randomisierten Patientinnen und Patienten die 24-wöchige Behandlungsphase abgeschlossen hatten.</p>
Quelle: (63-66)	<p>KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; LS: Least square; LTE: Long-term Extension; MMRM: Mixed Models for Repeated Measures; MW: Mittelwert; n: Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patientinnen und Patienten; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.</p>

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

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

Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Veränderung des LDH-Wertes“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ALPHA	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der ALPHA-Studie wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Bei der 12-wöchigen TP1 der ALPHA-Studie, die zur Ableitung des medizinischen Zusatznutzens von Danicopan herangezogen wird, handelt es sich um eine randomisierte (2:1), zweiarmige, aktiv-kontrollierte Studienphase. Die Behandlung mit Danicopan bzw. Placebo erfolgte doppelblind jeweils als Zusatztherapie zu Ravulizumab oder Eculizumab für diese 12-wöchige TP1.

Der Endpunkt „Veränderung des LDH-Wertes“ wurde anhand des mFAS ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Der LDH-Wert wurde in der ALPHA-Studie anhand standardisierter Labormethoden im Rahmen der hämatologischen Untersuchung des Blutes der Patientinnen und Patienten in einem zentralen Studienlabor bestimmt. Die Veränderung des LDH-Wertes stellt somit einen objektiven Endpunkt ohne methodisch bedingte Unschärfen dar.

Es ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Faktoren identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Veränderung des LDH-Wertes“ wurde daher insgesamt mit niedrig bewertet (siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F).

Die anschließenden Behandlungsphasen der ALPHA-Studie wurden in einem offenen und nicht-kontrollierten Design geführt. Die Ergebnisse dazu werden ergänzend dargestellt. Es wird für den Endpunkt „Veränderung des LDH-Wertes“ jedoch aufgrund der Methodik der Erhebung keine Verzerrung angenommen.

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

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

Tabelle 4-29: Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung des LDH-Wertes“ bis Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Danicopan + C5-Inhibitor (N = 57)			Placebo + C5-Inhibitor (N = 26)			Danicopan + C5-Inhibitor vs. Placebo + C5-Inhibitor
	n/N (%)	MW (SD) in U/l	Veränderung zu Baseline ^a LS-Mean (SE) in U/l [95 %-KI]	n/N (%)	MW (SD) in U/l	Veränderung zu Baseline ^a LS-Mean (SE) in U/l [95 %-KI]	
ALPHA Datenschnitt: 31. März 2023							ΔLS-Mean (SE) in U/l [95 %-KI]^{a,b,c} p-Wert
Baseline	56/57 (98,2)	304,00 (123,60)	-	25/26 (96,2)	279,56 (84,67)	-	-
Woche 12	52/57 (91,2)	265,40 (70,96)	-25,04 (7,89) [-40,82; -9,25]	25/26 (96,2)	310,08 (210,69)	-15,21 (11,60) [-38,46; 8,04]	-9,82 (13,93) [-37,72; 18,08] 0,4835

C5-Inhibitor: Ravulizumab oder Eculizumab

a: Anzahl der auswertbaren Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer des mFAS, bei denen die Daten zu Baseline und zu mindestens einem Zeitpunkt nach Baseline auswertbar waren.

b: MMRM-Analyse, Stratifizierungsfaktoren: Transfusionsanamnese (> 2 versus ≤ 2 Transfusionen innerhalb von 6 Monaten vor dem Screening) und Hb-Wert (< 8,5 g/dl versus ≥ 8,5 g/dl) zum Zeitpunkt des Screenings.

c: Die Differenz der LS-Mean wurde berechnet als Danicopan-Mittelwert minus Placebo-Mittelwert.

Quelle: (67).

mFAS: modified Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; LS: Least square; MMRM: Mixed Models for Repeated Measures; MW: Mittelwert; N: Gesamtanzahl an Patientinnen und Patienten im Analyseset; n: Anteil an Patientinnen und Patienten im Analyseset; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.

Zum Datenschnitt vom 31.03.2023 zeigte sich für die Analyse der Veränderung des LDH-Wertes von Baseline bis Woche 12 zwar eine deutlichere Reduktion unter Danicopan als Zusatztherapie gegenüber der alleinigen Therapie mit einem C5-Inhibitor, der Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant (Δ LS-Mean = -9,82, 95 %-KI [-37,72; 18,08], $p = 0,4835$). Durch die rasche Senkung des LDH-Wertes zu Beginn der Therapie mit Danicopan war der Unterschied bis Woche 4 statistisch signifikant. Im Anschluss zeigte sich im Danicopan-Arm eine leichte Erhöhung und Stabilisierung des LDH-Wertes (265,4 U/l), deutlich unter dem Baseline-Wert (304,0 U/l) (siehe Abbildung 4-5). Während der anschließenden Behandlungsphase 2 (bis Woche 24) und der LTE war auch der nachhaltige Effekt unter Danicopan ersichtlich, die zuvor gezeigte Reduktion des LDH-Wertes blieb weiterhin stabil (siehe Abbildung 4-6).

Betrachtet man die Patientinnen und Patienten aus dem Vergleichsarm, welche ab Woche 12 ebenfalls Danicopan als Zusatztherapie erhalten haben, so wird auch dort die schnelle Reduktion des LDH-Wertes durch die zusätzliche Therapie mit Danicopan ersichtlich. Es zeigte sich zwischen Woche 12 und Woche 24 eine deutliche Reduktion des LDH-Wertes zu einem zum Interventionsarm vergleichbaren Niveau (siehe Abbildung 4-6).

Die LDH-Werte liegen über dem gesamten Studienverlauf (Baseline bis zu Woche 104) im Mittel zu keinem Zeitpunkt über 1,5fach der oberen Normgrenze, was bedeutet, dass die IVH verhindert und über den Studienzeitraum reguliert werden konnte.

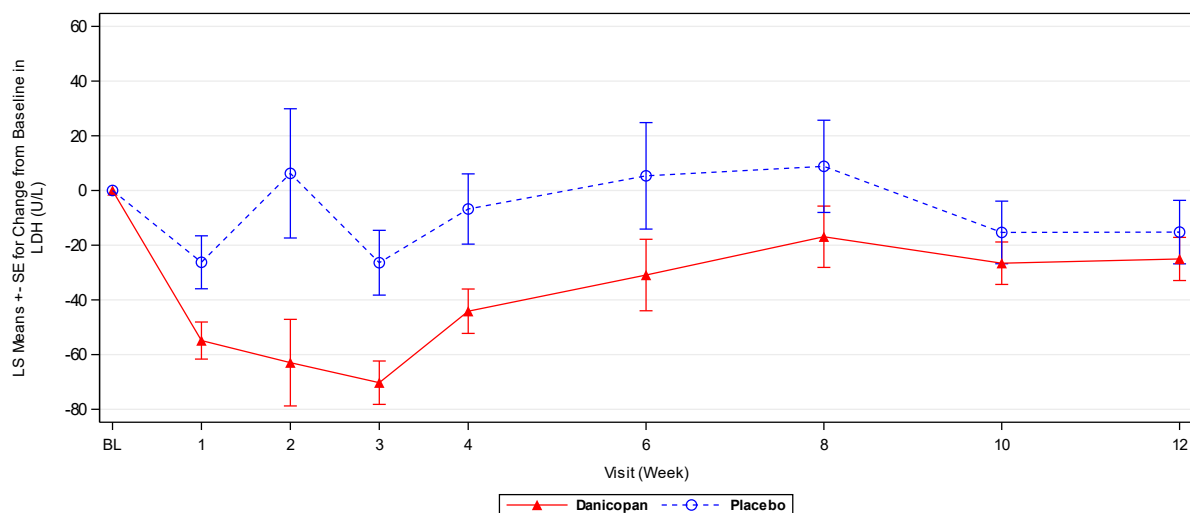


Abbildung 4-5: Mittlere Veränderung der LDH-Werte gegenüber Baseline (LS-Mean ± SE) während der kontrollierten Behandlungsphase 1.

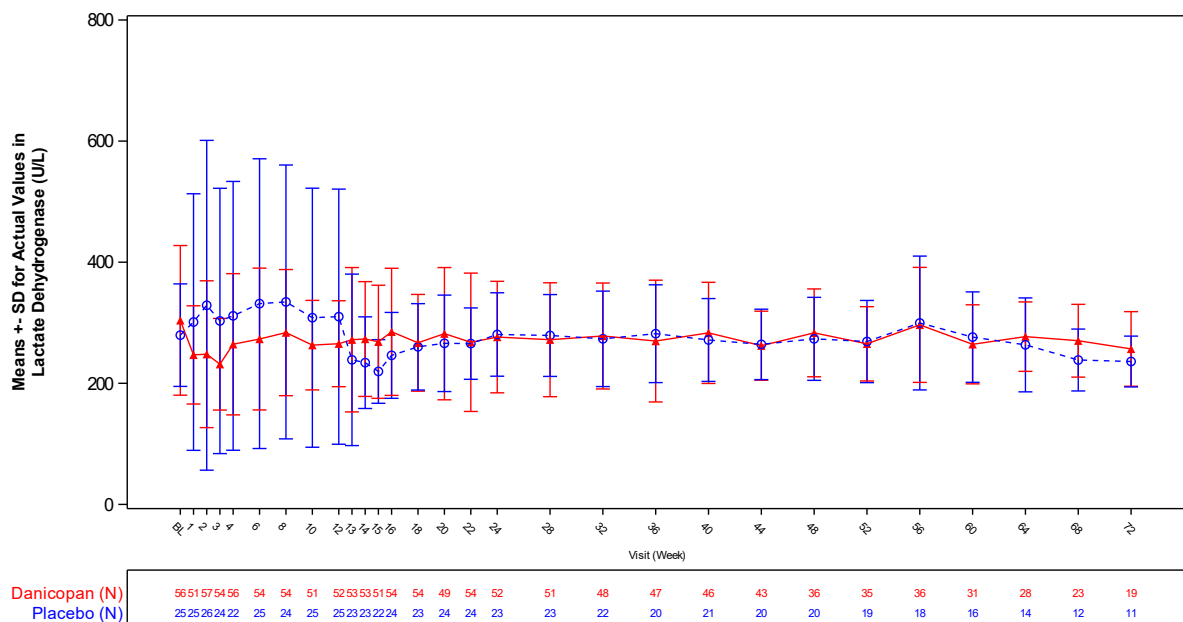


Abbildung 4-6: Darstellung der LDH-Werte bis Woche 72. Nach Ende der Behandlungsphase 1 zu Woche 12 erfolgte der Wechsel von Patientinnen und Patienten, die Placebo + C5-Inhibitor erhielten, zu Danicopan + C5-Inhibitor.

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

Eine Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt, da mit der ALPHA-Studie nur eine relevante Studie vorlag.

Es kann von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

4.3.1.3.1.2.4 Endpunkt: Veränderung der absoluten Retikulozytenzahl – RCT

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

Tabelle 4-30: Operationalisierung des Endpunkts „Veränderung der absoluten Retikulozytenzahl“

Studie	Operationalisierung
ALPHA	<p>Die Veränderung der Retikulozytenzahl war definiert als der Unterschied der Retikulozytenzahl zu Baseline gegenüber der Woche 12 in der Studie.</p> <p><u>Erhebung</u></p> <p>Blutproben wurden zum Screening-Zeitpunkt (Tag -45 bis 1), an Tag 1, und danach wöchentlich außer in Wochen 5, 9, 11, 17, 21, 23 in den Behandlungszeiträumen 1 und 2, zu Woche 28, 32, 36, 40, 44, 48, 52, 56, 60, 64, 68 (LTE-Jahr 1), zu Woche 80, 88, 96, 104 und 112 (optionale LTE-Jahr 2) sowie zum Behandlungsende (Woche 72 oder 120) entnommen. Falls die Ergebnisse der zentralen Labortests nicht rechtzeitig vorlagen, konnten die Proben bei einem außerplanmäßigen Besuch entnommen und vor Ort analysiert werden. Während der Studie konnten unvorhergesehene zusätzliche Blutentnahmen zur Sicherheitsüberwachung, falls erforderlich, vorgenommen werden. Da PNH-Erythrozyten während der Probenentnahme, der Behandlung und/oder des Versands anfälliger für Hämolyse sind, musste zudem bei allen Patientinnen und Patienten bei den Visiten zu Woche 12 und Woche 24 eine hämatologische Probe zur Sicherheit entnommen werden.</p> <p><u>Patientenrelevanz</u></p> <p>Zusätzliche Angaben zum Endpunkt sowie zur Patientenrelevanz können dem Abschnitt 4.2.5.2 entnommen werden.</p> <p><u>Auswertung</u></p> <p>Die Auswertung erfolgt auf Basis des modifizierten Full Analysis Set.</p> <p>Es wird die Veränderung der absoluten Retikulozytenzahl von Baseline bis Woche 12 dargestellt. Für die Veränderung der absoluten Retikulozytenzahl werden zu Baseline und Woche 12 folgende Maße dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • n/N (%) • MW (SD) <p>Eine standardisierte Mittelwertdifferenz wurde mittels Hedges' g und dem korrespondierenden KI berechnet und dargestellt</p> <p>Zudem wird die Veränderung der absoluten Retikulozytenzahl von Baseline bis Woche 12 mittels MMRM, stratifiziert nach Transfusionsanamnese (> 2 versus ≤ 2 Transfusionen innerhalb von 6 Monaten vor dem Screening) und Hb-Wert (< 8,5 g/dl versus ≥ 8,5 g/dl) zum Zeitpunkt des Screenings, modelliert und anhand der folgenden statistischen Maße dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des LS-Mean (SE) inkl. 95 %-KI • Differenz der LS-Mean-Veränderung (SE) (Danicopan vs. Placebo) inkl. 95 %-KI und p-Wert <p>Die Behandlungsphase 2 (bis Woche 24) und die LTE werden deskriptiv und ergänzend berichtet und sind dem separaten Anhang 4-G zu entnehmen.</p> <p><u>Datenschnitt</u></p> <p>Berücksichtigt wurde der Datenschnitt vom 31.03.2023, zu welchem alle in die Studie randomisierten Patientinnen und Patienten die 24-wöchige Behandlungsphase abgeschlossen hatten.</p>
Quelle: (63-66)	

Studie	Operationalisierung
	KI: Konfidenzintervall; LS: Least square; LTE: Long-term Extension; MMRM: Mixed Models for Repeated Measures; MW: Mittelwert; n: Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patientinnen und Patienten; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.

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

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

Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die „Veränderung der absoluten Retikulozytenzahl“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ALPHA	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der ALPHA-Studie wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Bei der 12-wöchigen TP1 der ALPHA-Studie, die zur Ableitung des medizinischen Zusatznutzens von Danicopan herangezogen wird, handelt es sich um eine randomisierte (2:1), zweiarmige, aktiv-kontrollierte Studienphase. Die Behandlung mit Danicopan bzw. Placebo erfolgte doppelblind jeweils als Zusatztherapie zu Ravulizumab oder Eculizumab für diese 12-wöchige TP1.

Der Endpunkt „Veränderung der absoluten Retikulozytenzahl“ wurde anhand des mFAS ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Retikulozytenzahl wurde für den Endpunkte „Veränderung der absoluten Retikulozytenzahl“ in der ALPHA-Studie anhand standardisierter Labormethoden im Rahmen der hämatologischen Untersuchung des Blutes der Patientinnen und Patienten in einem zentralen Studienlabor bestimmt. Der Endpunkt „Veränderung der absoluten Retikulozytenzahl“ stellt einen objektiven Endpunkt ohne methodisch bedingte Unschärfen dar.

Es ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Faktoren identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Veränderung der absoluten Retikulozytenzahl“ wurde daher insgesamt mit niedrig bewertet (siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F).

Die anschließenden Behandlungsphasen der ALPHA-Studie werden in einem offenen und nicht-kontrollierten Design geführt. Die Ergebnisse dazu werden ergänzend dargestellt. Es wird für den Endpunkt „Veränderung der absoluten Retikulozytenzahl“ jedoch aufgrund der Methodik der Erhebung keine Verzerrung angenommen.

Stellen Sie die Ergebnisse für die „Veränderung der absoluten Retikulozytenzahl“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

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

Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung der absoluten Retikulozytenzahl“ bis Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Danicopan + C5-Inhibitor (N = 57)			Placebo + C5-Inhibitor (N = 26)			Danicopan + C5-Inhibitor vs. Placebo + C5-Inhibitor
	n/N (%)	MW (SD) in 10 ⁹ /l	Veränderung zu Baseline ^a LS-Mean (SE) in 10 ⁹ /l [95 %-KI]	n/N (%)	MW (SD) in 10 ⁹ /l	Veränderung zu Baseline ^a LS-Mean (SE) in 10 ⁹ /l [95 %-KI]	
ALPHA Datenschnitt: 31. März 2023							Δ LS-Mean (SE) in 10 ⁹ /l [95 %-KI] ^{a,b,c} p-Wert Hedges' g [95 %-KI]
Baseline	57/57 (100,0)	247,6 (97,2)	-	25/26 (96,2)	218,8 (118,4)	-	-
Woche 12	45/57 (78,9)	153,6 (57,6)	-93,1 (8,2) [-109,4; -76,8]	22/26 (84,6)	227,6 (114,0)	-3,4 (12,1) [-27,6; 20,7]	-89,6 (14,5) [-118,5; -60,8] < 0,0001 -0,91 [-1,49; -0,40]

C5-Inhibitor: Ravulizumab oder Eculizumab

a: Anzahl der auswertbaren Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer des mFAS, bei denen die Daten zu Baseline und zu mindestens einem Zeitpunkt nach Baseline auswertbar waren.

b: MMRM-Analyse, Stratifizierungsfaktoren: Transfusionsanamnese (> 2 versus ≤ 2 Transfusionen innerhalb von 6 Monaten vor dem Screening) und Hb-Wert (< 8,5 g/dl versus ≥ 8,5 g/dl) zum Zeitpunkt des Screenings.

c: Die Differenz der LS-Mean wurde berechnet als Danicopan-Mittelwert minus Placebo-Mittelwert.

Quelle: (67).

mFAS: modified Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; LS: Least square; MMRM: Mixed Models for Repeated Measures; MW: Mittelwert; N: Gesamtanzahl an Patientinnen und Patienten im Analyseset; n: Anteil an Patientinnen und Patienten im Analyseset; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.

Zum Datenschnitt vom 31.03.2023 zeigte sich bei der Analyse der Veränderung der absoluten Retikulozytenzahl von Baseline bis Woche 12 eine Senkung um $93,1 \times 10^9/l$ ($\pm 8,2$) im Danicopan-Arm und $3,4 \times 10^9/l$ ($\pm 12,1$) im Vergleichsarm. Durch Danicopan als Zusatztherapie zu einem C5-Inhibitor kam es gegenüber der alleinigen Therapie mit einem C5-Inhibitor zu einer statistisch signifikanten und klinisch relevanten Reduktion der absoluten Retikulozytenzahl (Δ LS-Mean = $-89,6 \times 10^9/l$, 95 %-KI [-118,5; -60,8], $p < 0,0001$; Hedges' g = $-0,91 \times 10^9/l$, 95 %-KI [-1,49; -0,40]). Dabei ist besonders der rasche Wirkeintritt hervorzuheben, bereits nach Woche 1 und durchgehend bis Woche 12 konnte die absolute Retikulozytenzahl statistisch signifikant durch Danicopan als Zusatztherapie reduziert werden (siehe Abbildung 4-7). Während der anschließenden Behandlungsphase 2 (bis Woche 24) und der LTE zeigte sich auch der nachhaltige Effekt unter Danicopan. Die zuvor gezeigte Reduktion bis Woche 12 blieb weiterhin stabil.

Betrachtet man die Patientinnen und Patienten aus dem Vergleichsarm, welche ab Woche 12 ebenfalls Danicopan als Zusatztherapie erhalten haben, so wird auch dort die klinisch relevante Senkung durch die zusätzliche Therapie mit Danicopan ersichtlich. Es zeigte sich zwischen Woche 12 und Woche 24 eine deutliche Reduktion der absoluten Retikulozytenzahl zu einem zum Interventionsarm vergleichbaren Niveau, welches auch über die Zeit langfristig stabil blieb. Auch hier wird der schnelle Wirkeintritt sichtbar (siehe Abbildung 4-8).

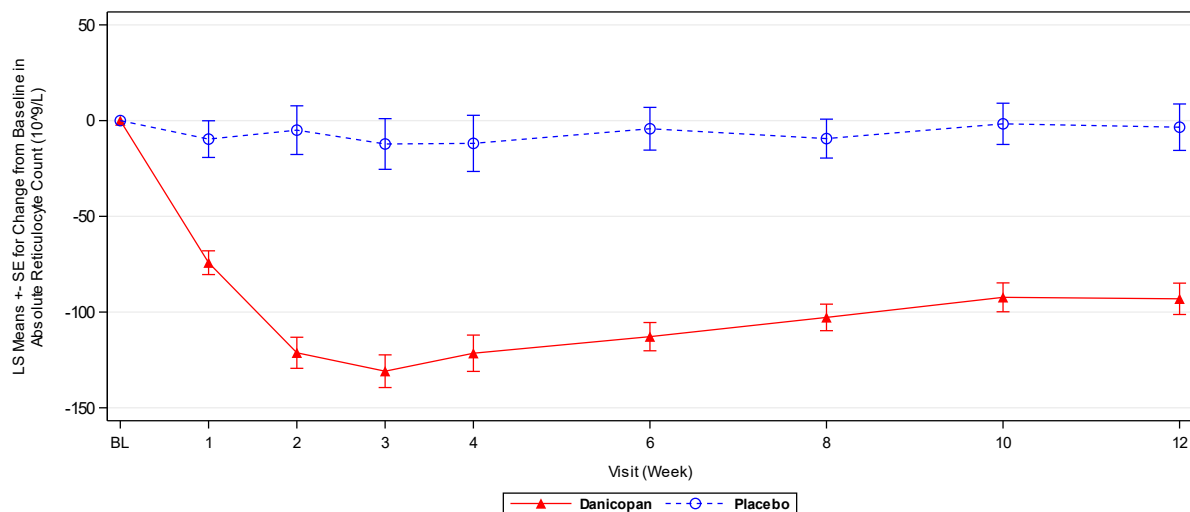


Abbildung 4-7: Mittlere Veränderung der Retikulozytenzahl gegenüber Baseline (LS-Mean \pm SE) während der kontrollierten Behandlungsphase 1.

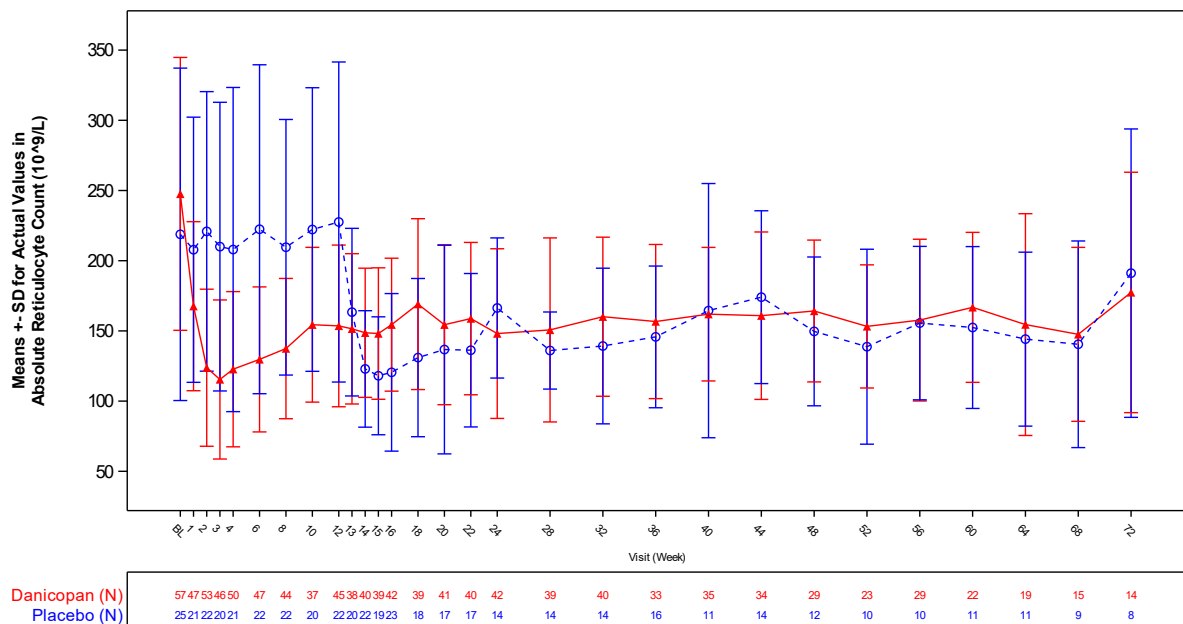


Abbildung 4-8: Darstellung der mittleren Retikulozytenzahl bis Woche 72. Nach Ende der Behandlungsphase 1 zu Woche 12 erfolgte der Wechsel von Patientinnen und Patienten, die Placebo + C5-Inhibitor erhielten, zu Danicopan + C5-Inhibitor.

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

Eine Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt, da mit der Studie ALPHA nur eine relevante Studie vorlag.

Es kann von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

4.3.1.3.1.2.5 Endpunkt: FACIT-Fatigue-Skala – RCT

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

Tabelle 4-33: Operationalisierung des Endpunkts „FACIT-Fatigue-Skala“

Studie	Operationalisierung
ALPHA	<p>Der FACIT-Fatigue (Version 4.0) stellt ein Fatigue-spezifisches Modul des Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) Fragebogens dar, mittels welchem die Patientinnen und Patienten ihre Fatigue und deren Auswirkungen beurteilen konnten.</p> <p>Der Fragebogen umfasst 13 Items von welchem jedes Item auf einer 5-Punkte-Likert-Skala von 0 (überhaupt nicht) bis 4 (sehr stark) bewertet werden konnte. Die Gesamtskalenwerte liegen im Bereich von 0 bis 52 Punkten, wobei niedrigere Werte eine höhere Symptombelastung anzeigen.</p> <p><u>Erhebung</u></p> <p>Die FACIT-Fatigue-Skala wurde an Tag 1 sowie zu Woche 2, 4, 8 und 12 während der Behandlungsphase 1, zu Woche 14, 16, 20 und 24 während der Behandlungsphase 2 sowie zu Woche 32, 40, 48, 56, 64, 72, 88, 104 und 120 während der LTE erhoben. Zu jeder der Studienvisiten wurde der FACIT-Fatigue von den Patientinnen und Patienten vor der Gabe der Studienmedikation ausgefüllt.</p> <p><u>Patientenrelevanz</u></p> <p>Zusätzliche Angaben zum Endpunkt sowie zur Patientenrelevanz können dem Abschnitt 4.2.5.2 entnommen werden.</p> <p><u>Auswertung</u></p> <p>Die Auswertung erfolgt auf Basis des modifizierten Full Analysis Set.</p> <p>Es wird die Veränderung von Baseline bis Woche 12 dargestellt. Für die Veränderung des FACIT-Fatigue-Scores werden zu Baseline und Woche 12 folgende Maße dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • n/N (%) • MW (SD) <p>Eine standardisierte Mittelwertdifferenz wurde mittels Hedges' g und dem korrespondierenden KI berechnet und dargestellt.</p> <p>Zudem wird die Veränderung des FACIT-Fatigue-Scores bis Woche 12 mittels MMRM, stratifiziert nach Transfusionsanamnese (> 2 versus ≤ 2 Transfusionen innerhalb von 6 Monaten vor dem Screening) und Hb-Wert (< 8,5 g/dl versus ≥ 8,5 g/dl) zum Zeitpunkt des Screenings, modelliert und anhand der folgenden statistischen Maße dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des LS-Mean (SE) inkl. 95 %-KI • Differenz der LS-Mean-Veränderung (SE) (Danicopan vs. Placebo) inkl. 95 %-KI und p-Wert <p>Die Behandlungsphase 2 (bis Woche 24) und die LTE werden deskriptiv und ergänzend berichtet und sind dem separaten Anhang 4-G zu entnehmen.</p> <p><u>Datenschnitt</u></p> <p>Berücksichtigt wurde der Datenschnitt vom 31.03.2023, zu welchem alle in die Studie randomisierten Patientinnen und Patienten die 24-wöchige Behandlungsphase abgeschlossen hatten.</p>
<p>Quelle: (63-66)</p> <p>FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; mFAS: modified Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; LS: Least square; LTE: Long-term Extension; MMRM: Mixed Models for Repeated Measures; MW: Mittelwert; N: Gesamtanzahl an Patientinnen und Patienten im Analyseset; n: Anteil an Patientinnen und Patienten im Analyseset; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.</p>	

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

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

Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „FACIT-Fatigue-Skala“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ALPHA	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der ALPHA-Studie wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Bei der 12-wöchigen TP1 der ALPHA-Studie, die zur Ableitung des medizinischen Zusatznutzens von Danicopan herangezogen wird, handelt es sich um eine randomisierte (2:1), zweiarmige, aktiv-kontrollierte Studienphase. Die Behandlung mit Danicopan bzw. Placebo erfolgte doppelblind jeweils als Zusatztherapie zu Ravulizumab oder Eculizumab für diese 12-wöchige TP1.

Der Endpunkt „FACIT-Fatigue-Skala“ wurde anhand des mFAS ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Rücklaufquoten lagen bis einschließlich Woche 104 bei über 70 %.

Es ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Faktoren identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „FACIT-Fatigue-Skala“ wurde daher insgesamt mit niedrig bewertet (siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F).

Die Daten aus den anschließenden Behandlungsphasen (TP2 und LTE) der ALPHA-Studie sind aufgrund des offenen und nicht-kontrollierten Designs als potenziell hoch verzerrt anzusehen und werden im vorliegenden Dossier ergänzend dargestellt.

Tabelle 4-35: Rücklaufquoten für den Fragebogen „FACIT-Fatigue-Skala“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Danicopan + C5-Inhibitor N = 57			Placebo + C5-Inhibitor N = 26		
	Erwartet n	Alle Fragen beantwortet n (%)	≥ eine Frage beantwortet n (%)	Erwartet n	Alle Fragen beantwortet n (%)	≥ eine Frage beantwortet n (%)
ALPHA Datenschnitt: 31. März 2023						
FACIT-Fatigue-Skala						
Baseline	57	55 (96,5)	56 (98,2)	26	25 (96,2)	25 (96,2)
Woche 2	57	55 (96,5)	56 (98,2)	26	25 (96,2)	25 (96,2)
Woche 4	57	57 (100)	57 (100)	25	25 (100)	25 (100)
Woche 8	57	44 (77,2)	45 (78,9)	25	18 (72,0)	19 (76,0)
Woche 12	55	51 (92,7)	52 (94,5)	25	25 (100)	25 (100)
Woche 14	55	52 (94,5)	52 (94,5)	24	23 (95,8)	24 (100)
Woche 16	55	53 (96,4)	53 (96,4)	24	23 (95,8)	23 (95,8)
Woche 20	55	47 (85,5)	47 (85,5)	24	20 (83,3)	20 (83,3)
Woche 24	55	49 (89,1)	50 (90,9)	24	23 (95,8)	24 (100)
Woche 40	46	45 (97,8)	45 (97,8)	22	21 (95,5)	21 (95,5)
Woche 56	36	36 (100)	36 (100)	18	17 (94,4)	17 (94,4)
Woche 72	21	21 (100)	21 (100)	12	12 (100)	12 (100)
Woche 88	14	14 (100)	14 (100)	8	8 (100)	8 (100)
Woche 104	4	4 (100)	4 (100)	2	2 (100)	2 (100)
C5-Inhibitor: Ravulizumab oder Eculizumab Quelle: (67). FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; n: Patientinnen und Patienten mit Antwort; N: Patientinnen und Patienten mit erwarteter Antwort.						

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

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

Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt „FACIT-Fatigue-Skala“ bis Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Danicopan + C5-Inhibitor (N = 57) ^a			Placebo + C5-Inhibitor (N = 26) ^a			Danicopan + C5-Inhibitor vs. Placebo + C5-Inhibitor
	n/N (%)	MW (SD) in Punkten	Veränderung zu Baseline ^a LS-Mean (SE) in Punkten [95 %-KI]	n/N (%)	MW (SD) in Punkten	Veränderung zu Baseline ^a LS-Mean (SE) in Punkten [95 %-KI]	
ALPHA Datenschnitt: 31. März 2023							ΔLS-Mean (SE) in Punkten [95 %-KI]^{a,b,c} p-Wert Hedges' g [95 %-KI]
Baseline	56/57 (98,2)	34,00 (11,27)	–	25/26 (96,2)	32,80 (10,94)	–	–
Woche 12	51/57 (89,5)	42,10 (7,69)	8,00 (0,917) [6,18; 9,83]	25/26 (96,2)	35,40 (10,65)	2,29 (1,321) [-0,34; 4,93]	5,71 (1,581) [2,56; 8,86] 0,0006 0,76 [0,28; 1,28]

C5-Inhibitor: Ravulizumab oder Eculizumab

a: Anzahl der auswertbaren Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer des mFAS, bei denen die Daten zu Baseline und zu mindestens einem Zeitpunkt nach Baseline auswertbar waren.

b: MMRM-Analyse, Stratifizierungsfaktoren: Transfusionsanamnese (> 2 versus ≤ 2 Transfusionen innerhalb von 6 Monaten vor dem Screening) und Hb-Wert (< 8,5 g/dl versus ≥ 8,5 g/dl) zum Zeitpunkt des Screenings.

c: Die Differenz der LS-Mean wurde berechnet als Danicopan-Mittelwert minus Placebo-Mittelwert.

Quelle: (67).

mFAS: modified Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; LS: Least square; MMRM: Mixed Models for Repeated Measures; MW: Mittelwert; N: Gesamtanzahl an Patientinnen und Patienten im Analyseset; n: Anteil an Patientinnen und Patienten im Analyseset; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.

Zum Datenschnitt vom 31.03.2023 zeigte sich bei der Analyse der Veränderung der Fatigue anhand der FACIT-Fatigue-Skala von Baseline bis Woche 12 durch Danicopan als Zusatztherapie eine statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserung gegenüber dem Vergleichsarm:

- Fatigue (Δ LS-Mean = 5,71, 95 %-KI [2,56; 8,86], $p = 0,0006$) und einem Hedges' $g = 0,76$, 95 %-KI [0,28; 1,28]

Besonders positiv hervorzuheben ist, dass bei dieser typischerweise stark ausgeprägten Symptomatik der PNH-Patientinnen und Patienten die Verbesserungen bereits sehr schnell ab Woche 2 und kontinuierlich bis Woche 12 statistisch signifikant zum Vorteil unter Danicopan als Zusatztherapie zu beobachten waren (siehe Abbildung 4-9).

Anhand der folgenden Abbildung 4-10 ist die langfristige und nachhaltige Wirksamkeit von Danicopan als Zusatztherapie ersichtlich. Die gezeigten Verbesserungen der Fatigue und deren Auswirkungen auf das alltägliche Leben blieben auch während der anschließenden TP2 (bis Woche 24) und der LTE (bis Woche 104) stabil.

Betrachtet man die Patientinnen und Patienten aus dem Vergleichsarm, welche ab Woche 12 ebenfalls Danicopan als Zusatztherapie erhalten haben, so wird auch dort die deutliche Verbesserung der Fatigue durch die zusätzliche Therapie mit Danicopan ersichtlich. Es zeigte sich zwischen Woche 12 und Woche 24 eine deutliche Erhöhung des Scores. Durch die bis zum Datenschnitt vom 31.03.2023 niedrigen Patientenzahlen im Vergleichsarm in der LTE sind ab Woche 24 die Werte schwankend und dadurch nur schwer interpretierbar (siehe Abbildung 4-10 und separater Anhang 4-G)

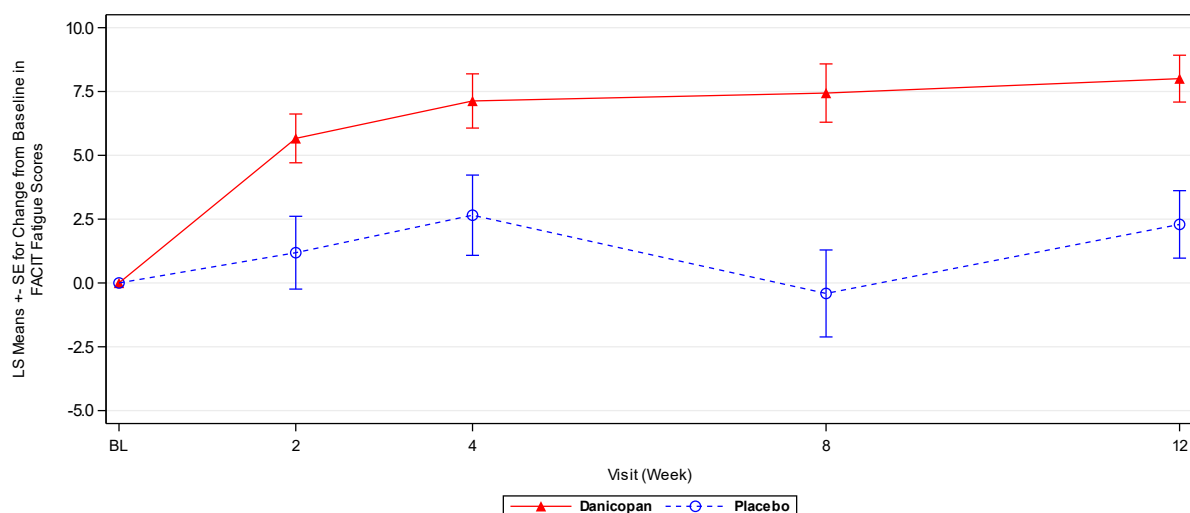


Abbildung 4-9: Mittlere Veränderung des FACIT-Fatigue Scores gegenüber Baseline (LS-Mean \pm SE) während der kontrollierten Behandlungsphase 1.

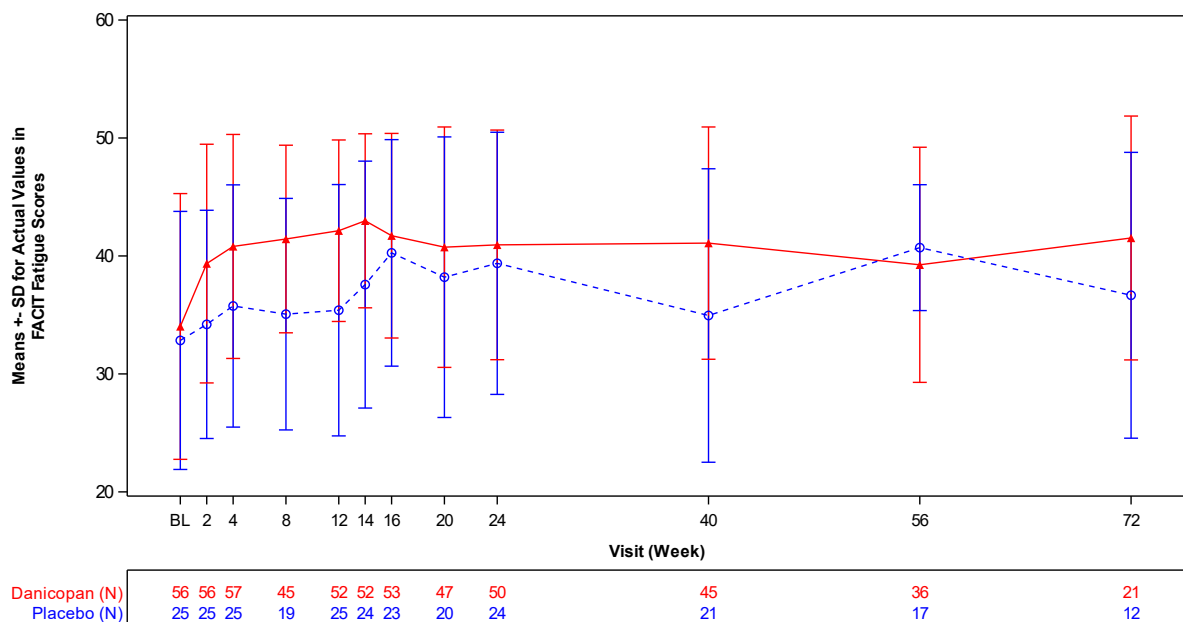


Abbildung 4-10: Darstellung des FACIT-Fatigue Scores bis Woche 72. Nach Ende der Behandlungsphase 1 zu Woche 12 erfolgte der Wechsel von Patientinnen und Patienten, die Placebo + C5-Inhibitor erhielten, zu Danicopan + C5-Inhibitor.

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

Eine Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt, da mit der ALPHA-Studie nur eine relevante Studie vorlag.

Es kann von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

4.3.1.3.1.2.6 Endpunkt: Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – RCT

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

Tabelle 4-37: Operationalisierung des Endpunkts „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30“

Studie	Operationalisierung																														
ALPHA	<p>Der patientenberichtete Endpunkt zur Symptomatik wurde anhand der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 erfasst.</p> <p>Der EORTC QLQ-C30 (Version 3.0) besteht aus Single- und Multi-Item-Skalen und umfasst unterschiedliche Subskalen, deren Inhalte vom Patienten selbst berichtet werden: 5 Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion), eine Skala, die der Erfassung des globalen Gesundheitsstatus und der Lebensqualität dient, drei Symptomskalen (Fatigue, Schmerzen, Übelkeit und Erbrechen) sowie einzelne Items zur Bewertung weiterer Symptome (Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Obstipation, Diarrhö) sowie finanzieller Schwierigkeiten.</p> <p>Der Fragebogen beinhaltet eine Anzahl von insgesamt 30 Fragen (Items) mit Bezug zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Die Patientinnen und Patienten bewerten jedes der ersten 28 Items auf Basis einer 4-Punkte-Likert-Skala von 1 (überhaupt nicht) bis 4 (sehr). Die Bewertung der letzten beiden Items, die die allgemeine Gesundheit und Lebensqualität von Patienten erfassen, erfolgt anhand einer Skala von 1 (sehr schlecht) bis 7 (ausgezeichnet).</p> <p>Das Punktebewertungsverfahren des EORTC QLQ-C30 zur Berechnung der Rohwerte der Einzelskalen ist in der untenstehenden Tabelle dargestellt. Folgende Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 wurden unter dem Endpunkt Morbidität erfasst:</p> <table border="1" data-bbox="368 1120 1385 1601"> <thead> <tr> <th></th> <th>Spanne^a</th> <th>Anzahl an Items</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Fatigue</td> <td>3</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>Übelkeit und Erbrechen</td> <td>3</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>Schmerzen</td> <td>3</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>Dyspnoe</td> <td>3</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Schlaflosigkeit</td> <td>3</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Appetitverlust</td> <td>3</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Obstipation</td> <td>3</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Diarrhö</td> <td>3</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Finanzielle Schwierigkeiten</td> <td>3</td> <td>1</td> </tr> </tbody> </table> <p>a: Die Spanne gibt die Differenz zwischen der möglichen maximalen und minimalen Antwort einzelner Items an. Für Multi-Item-Skalen wurde ein Mittelwert aus allen Items für diese Skala ermittelt.</p> <p>Es wurden Rohwerte für jede Skala berechnet, indem die Einzel-Punktzahlen der betreffenden Items aufsummiert und anschließend durch die Anzahl aller beantworteten Items dividiert wurde. Die Rohwerte wurden danach durch lineare Transformation in eine Skala von 0–100 umgewandelt, so dass für die Symptomskalen höhere Werte einer größeren Ausprägung des Symptoms entsprechen.</p> <p>Wenn mehr als 50 % der Items einer Multi-Item Skala vorhanden waren, wurde ein Gesamtscore für die Skala berechnet. Wenn jedoch mehr als 50 % der Items in einer Skala fehlten, wurde der Skalenwert nicht berechnet.</p>		Spanne ^a	Anzahl an Items	Fatigue	3	3	Übelkeit und Erbrechen	3	2	Schmerzen	3	2	Dyspnoe	3	1	Schlaflosigkeit	3	1	Appetitverlust	3	1	Obstipation	3	1	Diarrhö	3	1	Finanzielle Schwierigkeiten	3	1
	Spanne ^a	Anzahl an Items																													
Fatigue	3	3																													
Übelkeit und Erbrechen	3	2																													
Schmerzen	3	2																													
Dyspnoe	3	1																													
Schlaflosigkeit	3	1																													
Appetitverlust	3	1																													
Obstipation	3	1																													
Diarrhö	3	1																													
Finanzielle Schwierigkeiten	3	1																													

Studie	Operationalisierung
	<p><u>Erhebung:</u> Der EORTC QLQ-C30 wurde an Tag 1 sowie zu Woche 2, 4, 8 und 12 während der Behandlungsphase 1, zu Woche 24 während der Behandlungsphase 2 sowie zu Woche 40, 56, 72, 88, 104 und 120 während der LTE erhoben. Zu jeder der Studienvisiten wurde der EORTC QLQ-C30 von den Patientinnen und Patienten vor der Gabe der Studienmedikation ausgefüllt.</p> <p><u>Patientenrelevanz</u> Zusätzliche Angaben zum Endpunkt sowie zur Patientenrelevanz können dem Abschnitt 4.2.5.2 entnommen werden.</p> <p><u>Auswertung</u> Die Auswertung erfolgt auf Basis des modifizierten Full Analysis Set. Es wird die Veränderung von Baseline bis Woche 12 dargestellt. Für die Veränderung der Scores werden zu Baseline und Woche 12 folgende Maße dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • n/N (%) • MW (SD) <p>Eine standardisierte Mittelwertdifferenz wurde mittels Hedges' g und dem korrespondierenden KI berechnet und dargestellt</p> <p>Zudem wird die Veränderung der Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 bis Woche 12 mittels MMRM, stratifiziert nach Transfusionsanamnese (> 2 versus ≤ 2 Transfusionen innerhalb von 6 Monaten vor dem Screening) und Hb-Wert ($< 8,5$ g/dl versus $\geq 8,5$ g/dl) zum Zeitpunkt des Screenings, modelliert und anhand der folgenden statistischen Maße dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des LS-Mean (SE) inkl. 95 %-KI • Differenz der LS-Mean-Veränderung (SE) (Danicopan vs. Placebo) inkl. 95 %-KI und pWert <p>Die Behandlungsphase 2 (bis Woche 24) und die LTE werden deskriptiv und ergänzend berichtet und sind dem separaten Anhang 4-G zu entnehmen.</p> <p><u>Datenschnitt</u> Berücksichtigt wurde der Datenschnitt vom 31.03.2023, zu welchem alle in die Studie randomisierten Patientinnen und Patienten die 24-wöchige Behandlungsphase abgeschlossen hatten.</p>
Quelle: (63-66)	<p>EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire-Core 30; mFAS: modified Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; LS: Least square; LTE: Long-term Extension; MMRM: Mixed Models for Repeated Measures; MW: Mittelwert; N: Gesamtanzahl an Patientinnen und Patienten im Analyseset; n: Anteil an Patientinnen und Patienten im Analyseset; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.</p>

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

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

Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ALPHA	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Studie ALPHA wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Bei der 12-wöchigen TP1 der ALPHA-Studie, die zur Ableitung des medizinischen Zusatznutzens von Danicopan herangezogen wird, handelt es sich um eine randomisierte (2:1), zweiarmige, aktiv-kontrollierte Studienphase. Die Behandlung mit Danicopan bzw. Placebo erfolgte doppelblind jeweils als Zusatztherapie zu Ravulizumab oder Eculizumab für diese 12-wöchige TP1.

Der Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30“ wurde anhand des mFAS ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Rücklaufquoten lagen bis einschließlich Woche 104 bei über 70 %.

Es ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Faktoren identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30“ wurde daher insgesamt mit niedrig bewertet (siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F).

Die Daten aus den anschließenden Behandlungsphasen (TP2 und LTE) der ALPHA-Studie sind aufgrund des offenen und nicht-kontrollierten Designs als potenziell hoch verzerrt anzusehen und werden im vorliegenden Dossier ergänzend dargestellt.

Tabelle 4-39: Rücklaufquoten für Fragebogen EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Danicopan + C5-Inhibitor N = 57			Placebo + C5-Inhibitor N = 26		
	Erwartet n	Alle Fragen beantwortet n (%)	≥ eine Frage beantwortet n (%)	Erwartet n	Alle Fragen beantwortet n (%)	≥ eine Frage beantwortet n (%)
ALPHA Datenschnitt: 31. März 2023						
EORTC QLQ-C30						
Baseline	57	57 (100)	57 (100)	26	24 (92,3)	24 (92,3)
Woche 2	57	55 (96,5)	57 (100)	26	23 (88,5)	25 (96,2)
Woche 4	57	56 (98,2)	57 (100)	25	24 (96,0)	25 (100)
Woche 8	57	44 (77,2)	45 (78,9)	25	18 (72,0)	19 (76,0)
Woche 12	55	52 (94,5)	52 (94,5)	25	24 (96,0)	25 (100)
Woche 24	55	49 (89,1)	49 (89,1)	24	23 (95,8)	24 (100)
Woche 40	46	46 (100)	46 (100)	22	21 (95,5)	21 (95,5)
Woche 56	36	34 (94,4)	34 (94,4)	18	17 (94,4)	17 (94,4)
Woche 72	21	20 (95,2)	21 (100)	12	9 (75,0)	12 (100)
Woche 88	14	14 (100)	14 (100)	8	8 (100)	8 (100)
Woche 104	4	4 (100)	4 (100)	2	2 (100)	2 (100)
C5-Inhibitor: Ravulizumab oder Eculizumab						
EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire-Core 30; n: Patientinnen und Patienten mit Antwort; N: Patientinnen und Patienten mit erwarteter Antwort; TP1: Behandlungsphase 1.						
Quelle: (67).						

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

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

Tabelle 4-40: Ergebnisse für Endpunkt „Symptomatik anhand der Items des EORTC QLQ-C30“ – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Veränderung der Symptomskalen im Vergleich zu Baseline bis Woche 12 (mFAS)

Studie	Danicopan + C5-Inhibitor (N = 57)			Placebo + C5-Inhibitor (N = 26)			Danicopan + C5-Inhibitor vs. Placebo + C5-Inhibitor
	n/N (%)	MW (SD) in Punkten	Veränderung zu Baseline ^a LS-Mean (SE) in Punkten [95 %-KI]	n/N (%)	MW (SD) in Punkten	Veränderung zu Baseline ^a LS-Mean (SE) in Punkten [95 %-KI]	
ALPHA Datenschnitt: 31. März 2023							ΔLS-Mean (SE) in Punkten [95 %-KI]^{a,b,c} p-Wert Hedges' g [95 %-KI]
EORTC QLQ-C30 – Fatigue							
Baseline	57/57 (100)	43,3 (27,2)	-	24/26 (92,3)	48,2 (26,8)	-	-
Woche 12	52/57 (91,2)	27,4 (20,3)	-15,7 (2,8) [-21,3; -10,1]	24/26 (92,3)	47,1 (28,6)	-0,8 (4,2) [-9,2; 7,5]	-14,9 (5,0) [-24,8; -5,0] 0,0038 -0,84 [-1,37; -0,36]
EORTC QLQ-C30 – Übelkeit und Erbrechen							
Baseline	57/57 (100)	2,6 (10,3)	-	24/26 (92,3)	6,3 (15,4)	-	-
Woche 12	52/57 (91,2)	3,2 (8,8)	1,4 (1,8) [-2,2; 5,0]	24/26 (92,3)	8,0 (19,3)	2,0 (2,7) [-3,3; 7,4]	-0,6 (3,2) [-7,0; 5,8] 0,8477
EORTC QLQ-C30 – Schmerz							
Baseline	57/57 (100)	14,6 (25,2)	-	24/26 (92,3)	20,8 (25,7)	-	-
Woche 12	52/57 (91,2)	11,2 (22,6)	-2,4 (2,9) [-8,1; 3,3]	23/26 (88,5)	24,3 (29,5)	5,8 (4,4) [-2,9; 14,5]	-8,2 (5,2) [-18,5; 2,1] 0,1177

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

Studie	Danicopan + C5-Inhibitor (N = 57)			Placebo + C5-Inhibitor (N = 26)			Danicopan + C5-Inhibitor vs. Placebo + C5-Inhibitor
	n/N (%)	MW (SD) in Punkten	Veränderung zu Baseline ^a LS-Mean (SE) in Punkten [95 %-KI]	n/N (%)	MW (SD) in Punkten	Veränderung zu Baseline ^a LS-Mean (SE) in Punkten [95 %-KI]	
ALPHA Datenschnitt: 31. März 2023							
EORTC QLQ-C30 – Dyspnoe							
Baseline	57/57 (100)	36,8 (28,7)	-	24/26 (92,3)	30,6 (29,4)	-	-
Woche 12	52/57 (91,2)	16,7 (21,4)	-18,8 (3,1) [-25,0; -12,6]	24/26 (92,3)	29,3 (24,2)	-4,7 (4,6) [-13,9; 4,5]	-14,1 (5,5) [-25,0; -3,2] 0,0119 -0,56 [-1,07; -0,08]
EORTC QLQ-C30 – Schlaflosigkeit							
Baseline	57/57 (100)	26,3 (28,0)	-	24/26 (92,3)	29,2 (31,6)	-	-
Woche 12	52/57 (91,2)	16,7 (24,3)	-8,6 (3,2) [-14,9; -2,3]	24/26 (92,3)	30,7 (33,2)	3,3 (4,7) [-6,1; 12,6]	-11,9 (5,5) [-22,9; -0,9] 0,0351 -0,50 [-1,01; -0,03]
EORTC QLQ-C30 – Appetitverlust							
Baseline	57/57 (100)	8,8 (16,1)	-	24/26 (92,3)	18,1 (27,8)	-	-
Woche 12	52/57 (91,2)	7,1 (19,1)	-1,9 (3,1) [-8,0; 4,1]	24/26 (92,3)	17,3 (29,1)	2,3 (4,6) [-6,8; 11,4]	-4,2 (5,5) [-15,1; 6,7] 0,4408

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

Studie	Danicopan + C5-Inhibitor (N = 57)			Placebo + C5-Inhibitor (N = 26)			Danicopan + C5-Inhibitor vs. Placebo + C5-Inhibitor
	n/N (%)	MW (SD) in Punkten	Veränderung zu Baseline ^a LS-Mean (SE) in Punkten [95 %-KI]	n/N (%)	MW (SD) in Punkten	Veränderung zu Baseline ^a LS-Mean (SE) in Punkten [95 %-KI]	
ALPHA Datenschnitt: 31. März 2023							
EORTC QLQ-C30 – Obstipation							
Baseline	57/57 (100)	13,5 (23,5)	-	24/26 (92,3)	11,1 (18,8)	-	-
Woche 12	52/57 (91,2)	9,6 (24,1)	-1,9 (2,8) [-7,5; 3,6]	24/26 (92,3)	17,3 (32,1)	8,0 (4,2) [-0,3; 16,3]	-10,0 (4,9) [-19,8; -0,2] 0,0462 -0,28 [-0,78; 0,20]
EORTC QLQ-C30 – Diarrhö							
Baseline	57/57 (100)	5,3 (16,4)	-	24/26 (92,3)	12,5 (21,6)	-	-
Woche 12	52/57 (91,2)	5,8 (12,7)	-0,9 (1,9) [-4,7; 2,8]	24/26 (92,3)	4,0 (14,7)	-4,3 (2,8) [-9,8; 1,3]	3,3 (3,3) [-3,3; 10,0] 0,3201
EORTC QLQ-C30 – Finanzielle Schwierigkeiten							
Baseline	57/57 (100)	20,5 (30,7)	-	24/26 (92,3)	23,6 (31,8)	-	-
Woche 12	52/57 (91,2)	18,0 (26,8)	-2,2 (2,9) [-7,8; 3,5]	24/26 (92,3)	22,7 (35,6)	1,6 (4,3) [-7,0; 10,2]	-3,7 (5,1) [-13,9; 6,4] 0,4646

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

Studie	Danicopan + C5-Inhibitor (N = 57)			Placebo + C5-Inhibitor (N = 26)			Danicopan + C5-Inhibitor vs. Placebo + C5-Inhibitor
	n/N (%)	MW (SD) in Punkten	Veränderung zu Baseline ^a LS-Mean (SE) in Punkten [95 %-KI]	n/N (%)	MW (SD) in Punkten	Veränderung zu Baseline ^a LS-Mean (SE) in Punkten [95 %-KI]	
ALPHA Datenschnitt: 31. März 2023							ΔLS-Mean (SE) in Punkten [95 %-KI]^{a,b,c} p-Wert Hedges' g [95 %-KI]
<p>C5-Inhibitor: Ravulizumab oder Eculizumab</p> <p>a: Anzahl der auswertbaren Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer des mFAS, bei denen die Daten zu Baseline und zu mindestens einem Zeitpunkt nach Baseline auswertbar waren.</p> <p>b: MMRM-Analyse, Stratifizierungsfaktoren: Transfusionsanamnese (> 2 versus ≤ 2 Transfusionen innerhalb von 6 Monaten vor dem Screening) und Hb-Wert (< 8,5 g/dl versus ≥ 8,5 g/dl) zum Zeitpunkt des Screenings.</p> <p>c: Die Differenz der LS-Mean wurde berechnet als Danicopan-Mittelwert minus Placebo-Mittelwert.</p> <p>Quelle: (67).</p> <p>EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire-Core 30; mFAS: modified Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; LS: Least square; MMRM: Mixed Models for Repeated Measures; MW: Mittelwert; N: Gesamtanzahl an Patientinnen und Patienten im Analyseset; n: Anteil an Patientinnen und Patienten im Analyseset; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.</p>							

Zum Datenschnitt vom 31.03.2023 zeigte sich bei der Analyse der Veränderung der Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 von Baseline bis Woche 12 durch Danicopan als Zusatztherapie eine statistisch signifikante Verbesserung folgender Symptome gegenüber dem Vergleichsarm:

- Fatigue (Δ LS-Mean = -14,9, 95 %-KI [-24,8; -5,0], $p = 0,0038$) mit klinischer Relevanz: Hedges' $g = -0,84$, 95 %-KI [-1,37; -0,36]
- Dyspnoe (Δ LS-Mean = -14,1, 95 %-KI [-25,0; -3,2], $p = 0,0119$)
- Schlaflosigkeit (Δ LS-Mean = -11,9, 95 %-KI [-22,9; -0,9], $p = 0,0351$)
- Obstipation (Δ LS-Mean = -10,0, 95 %-KI [-19,8; -0,2], $p = 0,0462$)

Dabei ist besonders positiv hervorzuheben, dass bei der Fatigue und der Dyspnoe, für PNH-Patientinnen und Patienten typische Symptome, die Verbesserungen der Symptomatik bereits sehr schnell ab Woche 2 und durchgehend bis Woche 12 statistisch signifikant zum Vorteil unter Danicopan als Zusatztherapie zu beobachten sind.

Bei den Symptomen „Übelkeit und Erbrechen“, „Schmerz“, „Appetitverlust“, „Diarrhö“ und „finanzielle Schwierigkeiten“ zeigten sich bei den Analysen der Veränderung von Baseline bis Woche 12 keine signifikanten Unterschiede.

Anhand der folgenden Abbildung 4-11 bis Abbildung 4-28 ist die Wirksamkeit während der TP1 sowie die langfristige Wirksamkeit von Danicopan als Zusatztherapie ersichtlich. Die gezeigten Verbesserungen bei den Symptomen „Fatigue“, „Dyspnoe“ und „Schlaflosigkeit“ blieben auch während der anschließenden TP2 (bis Woche 24) und der LTE (bis Woche 104) stabil und verbesserten sich teilweise sogar noch weiter (siehe separater Anhang 4-G).

Betrachtet man die Patientinnen und Patienten aus dem Vergleichsarm, welche ab Woche 12 ebenfalls Danicopan als Zusatztherapie erhalten haben, so wird auch dort die deutliche Verbesserung der Symptomatik durch die zusätzliche Therapie mit Danicopan ersichtlich. Für die Symptome „Fatigue“, „Dyspnoe“ und „Schlaflosigkeit“ zeigten sich zwischen Woche 12 und Woche 24 deutliche Abnahmen der Scores. Durch die bis zum Datenschnitt vom 31.03.2023 niedrigen Patientenzahlen im Vergleichsarm in der LTE sind ab Woche 24 die Werte bei manchen Skalen schwankend und dadurch nur schwer interpretierbar.

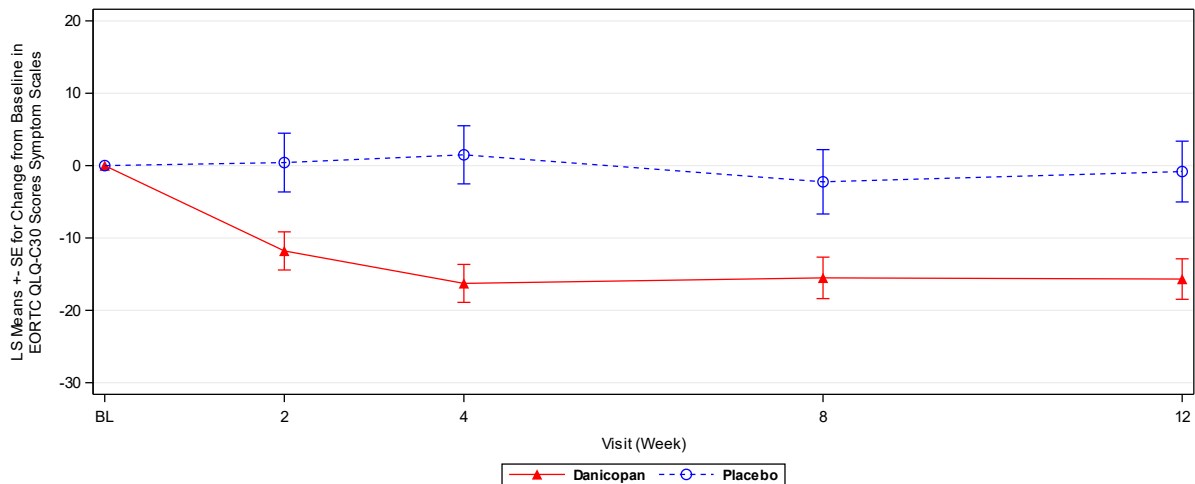


Abbildung 4-11: Mittlere Veränderung der Symptomskala Fatigue gegenüber Baseline bis Woche 12 (LS-Mean ± SE) während der kontrollierten Behandlungsphase 1.

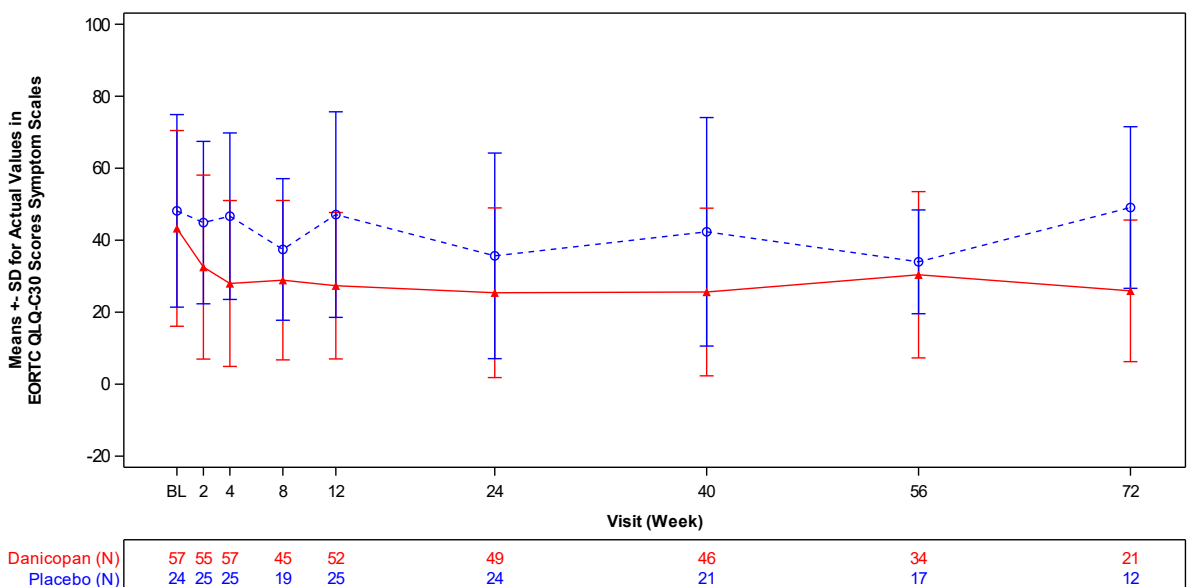


Abbildung 4-12: Mittlere Veränderung der Symptomskala Fatigue während 72 Wochen gegenüber Baseline (LS-Mean ± SE) während der kontrollierten Behandlungsphase 1.

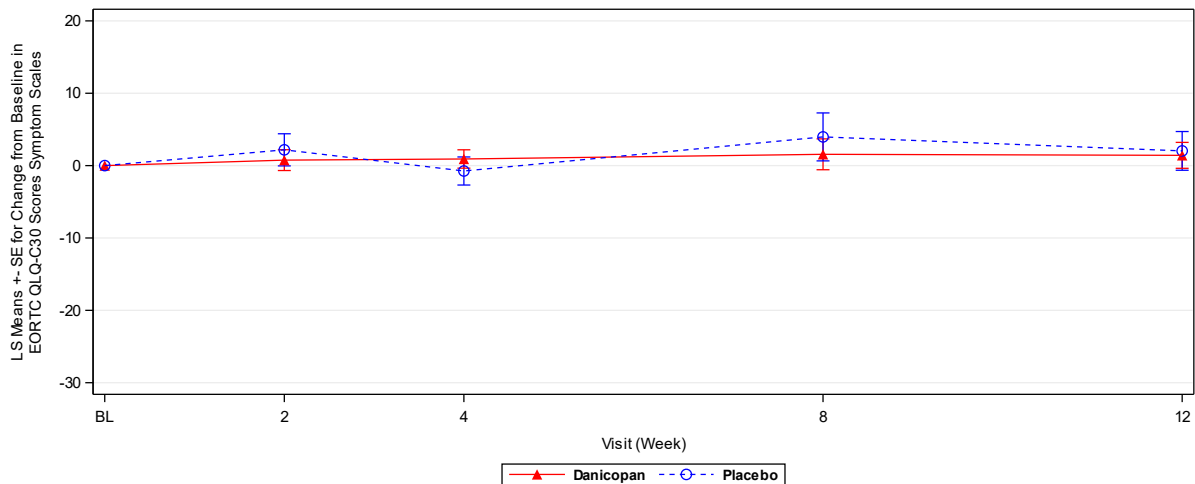


Abbildung 4-13: Mittlere Veränderung der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen gegenüber Baseline bis Woche 12 (LS-Mean ± SE) während der kontrollierten Behandlungsphase 1.

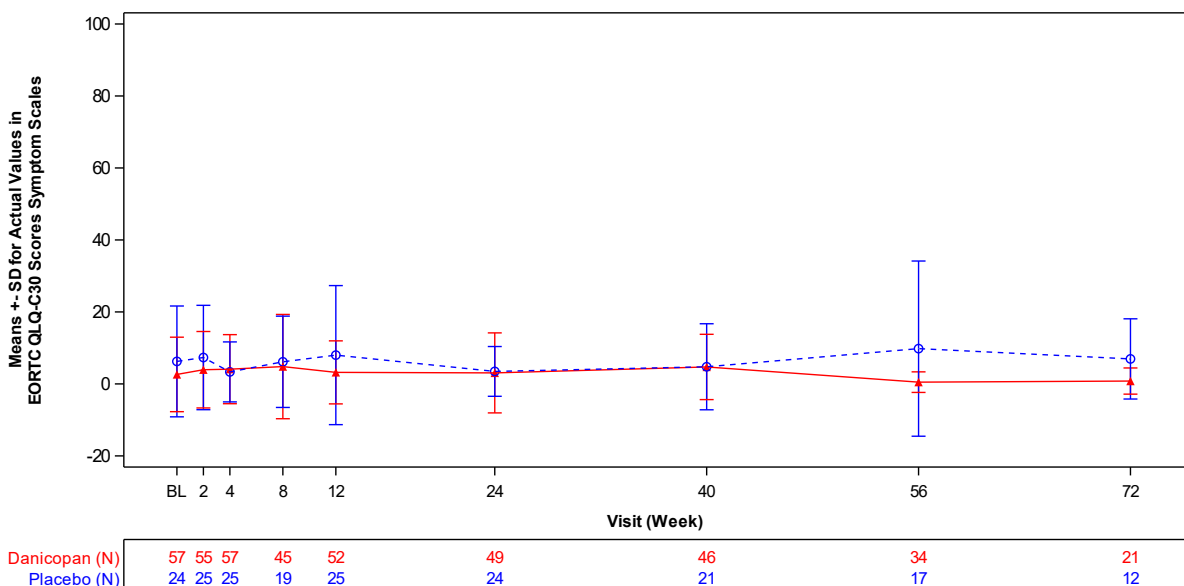


Abbildung 4-14: Mittlere Veränderung der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen während 72 Wochen gegenüber Baseline (LS-Mean ± SE) während der kontrollierten Behandlungsphase 1.

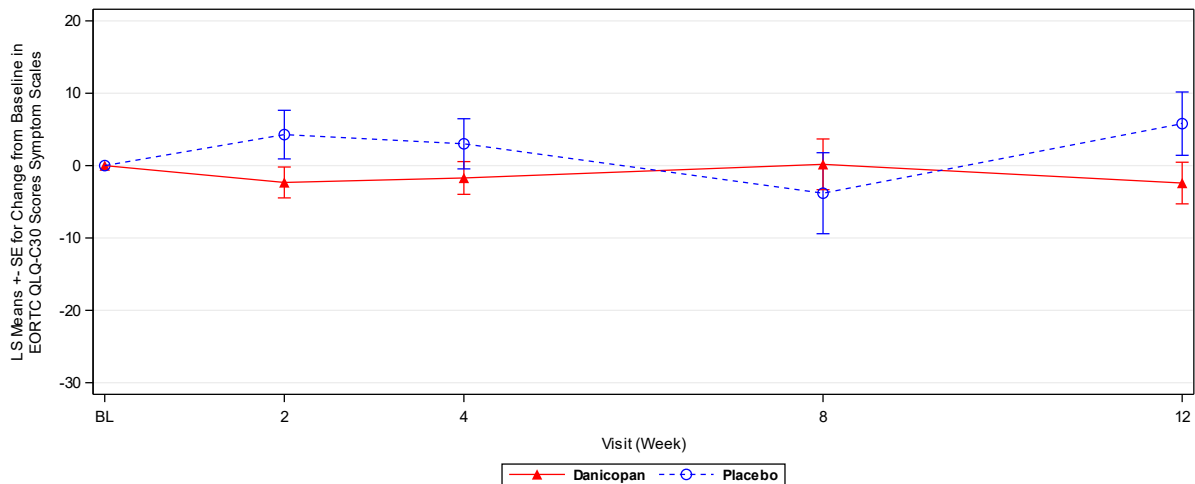


Abbildung 4-15: Mittlere Veränderung der Symptomskala Schmerz gegenüber Baseline bis Woche 12 (LS-Mean ± SE) während der kontrollierten Behandlungsphase 1.

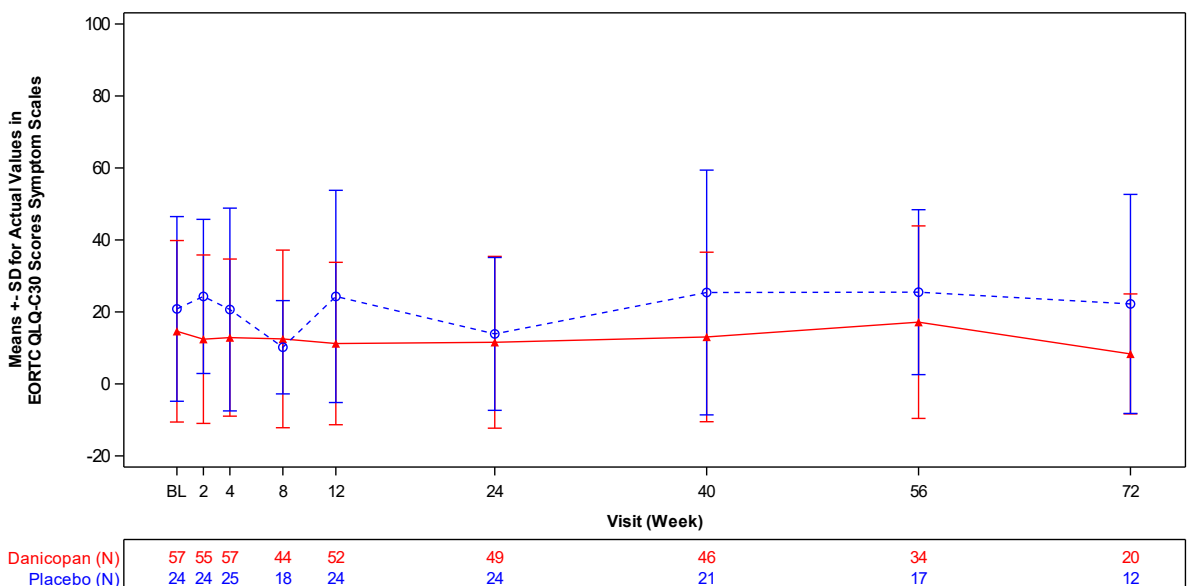


Abbildung 4-16: Mittlere Veränderung der Symptomskala Schmerz während 72 Wochen gegenüber Baseline (LS-Mean ± SE) während der kontrollierten Behandlungsphase 1.

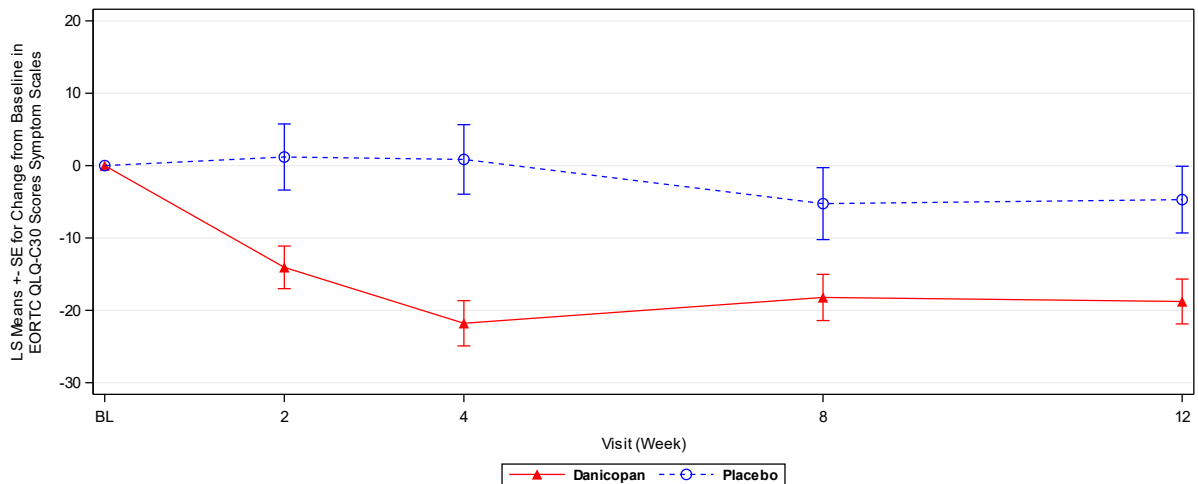


Abbildung 4-17: Mittlere Veränderung der Symptomskala Dyspnoe gegenüber Baseline bis Woche 12 (LS-Mean ± SE) während der kontrollierten Behandlungsphase 1.

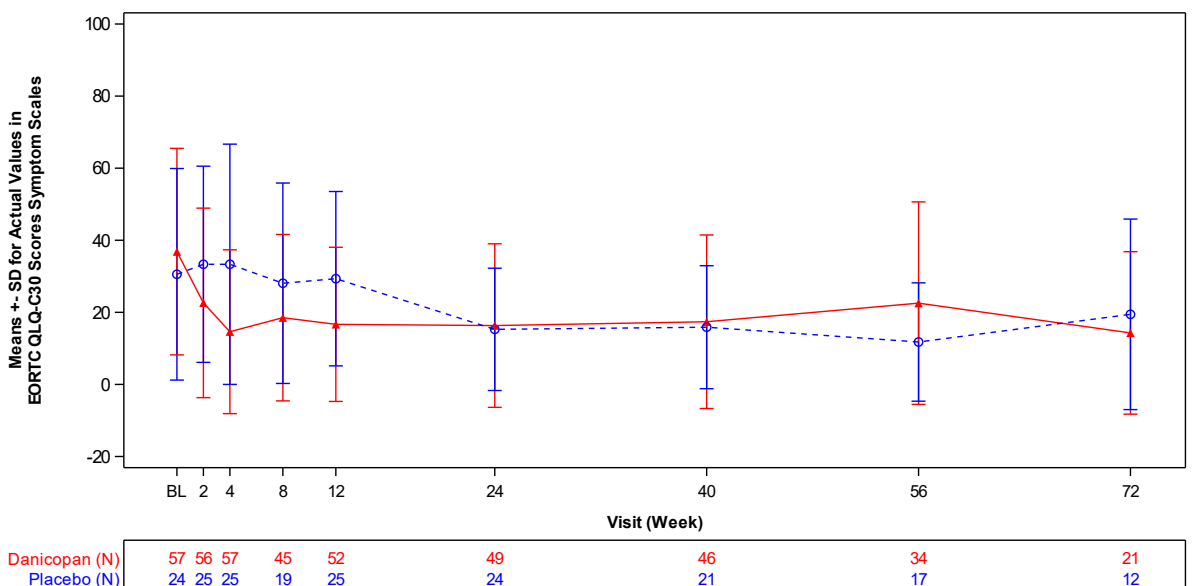


Abbildung 4-18: Mittlere Veränderung der Symptomskala Dyspnoe während 72 Wochen gegenüber Baseline (LS-Mean ± SE) während der kontrollierten Behandlungsphase 1.

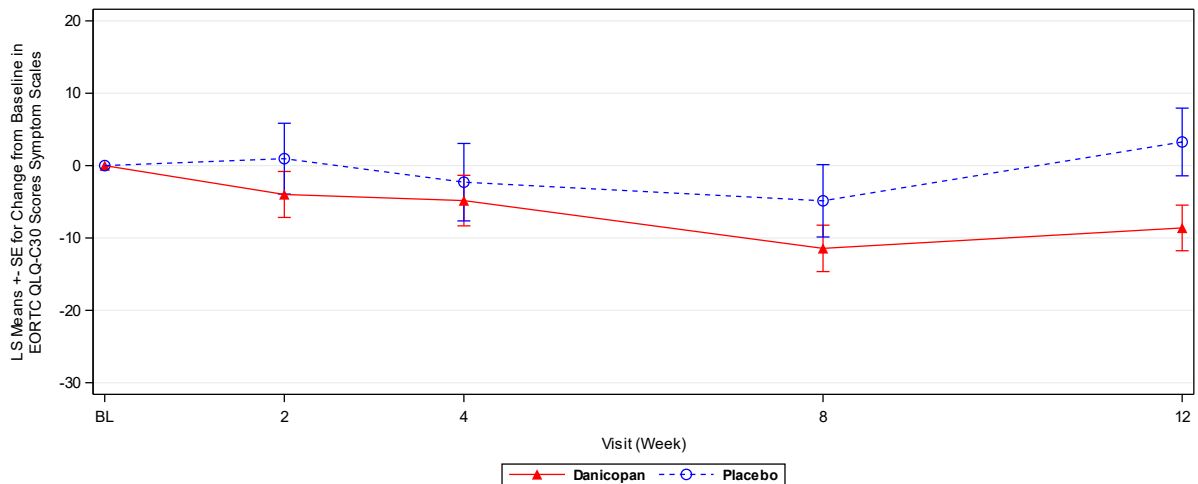


Abbildung 4-19: Mittlere Veränderung der Symptomskala Schlaflosigkeit gegenüber Baseline bis Woche 12 (LS-Mean ± SE) während der kontrollierten Behandlungsphase 1.

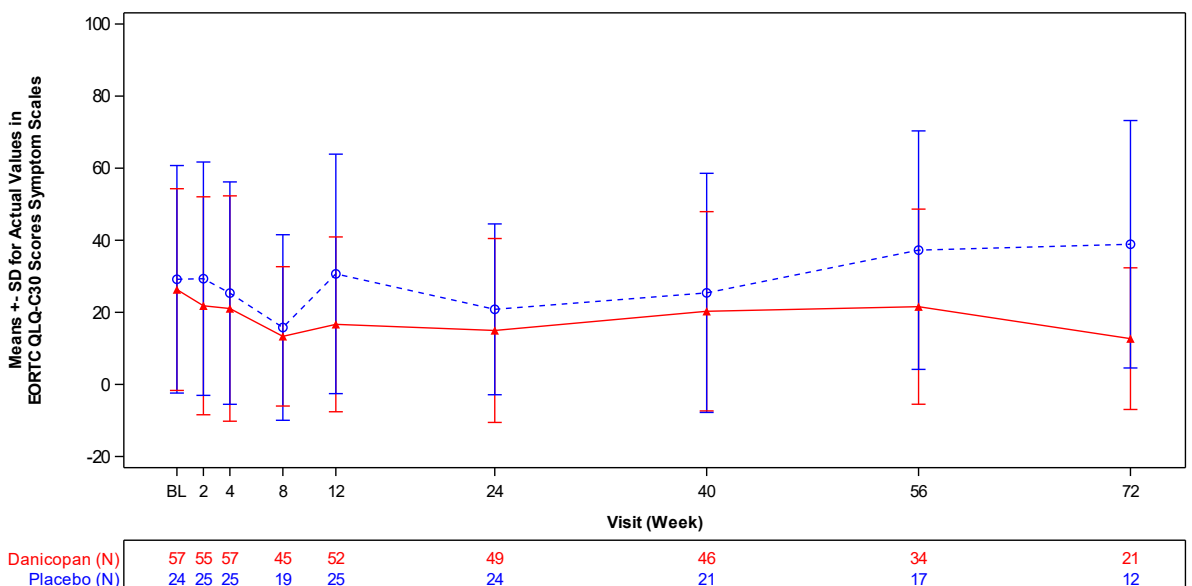


Abbildung 4-20: Mittlere Veränderung der Symptomskala Schlaflosigkeit während 72 Wochen gegenüber Baseline (LS-Mean ± SE) während der kontrollierten Behandlungsphase 1.

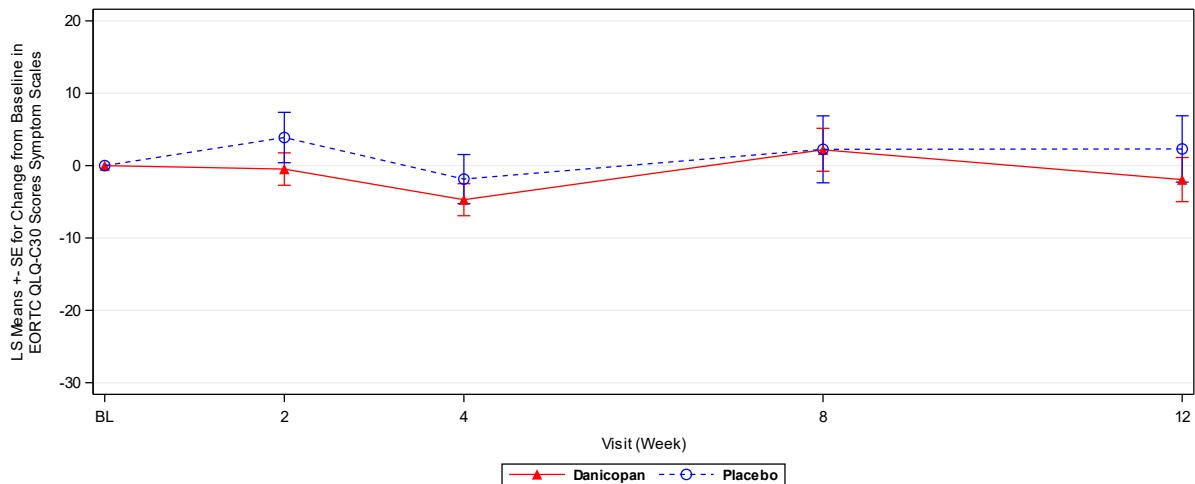


Abbildung 4-21: Mittlere Veränderung der Symptomskala Appetitverlust gegenüber Baseline bis Woche 12 (LS-Mean ± SE) während der kontrollierten Behandlungsphase 1.

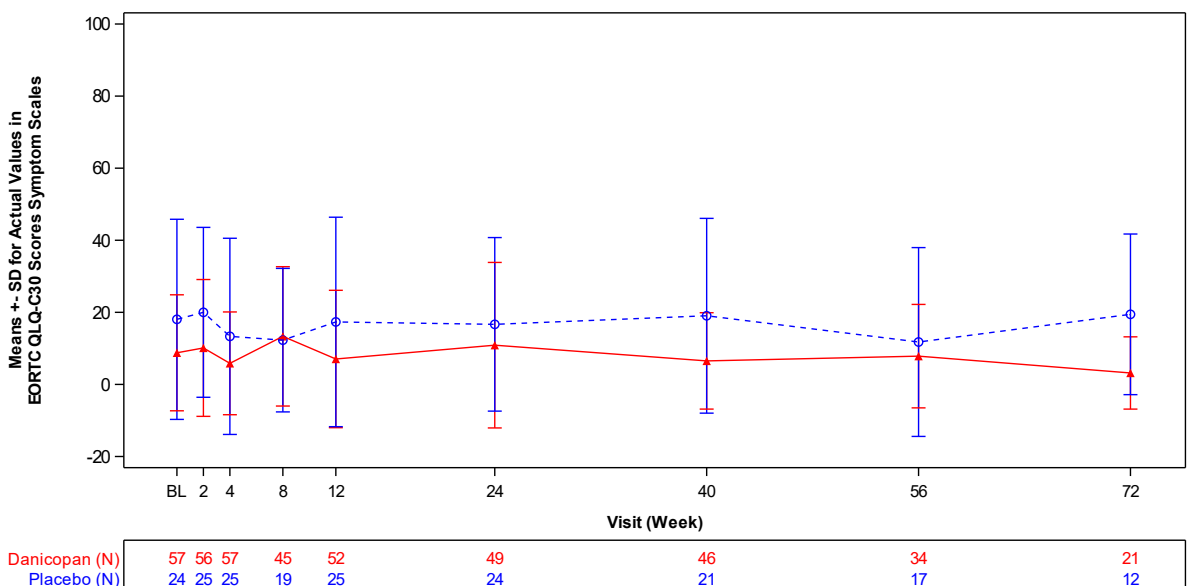


Abbildung 4-22: Mittlere Veränderung der Symptomskala Appetitverlust während 72 Wochen gegenüber Baseline (LS-Mean ± SE) während der kontrollierten Behandlungsphase 1.

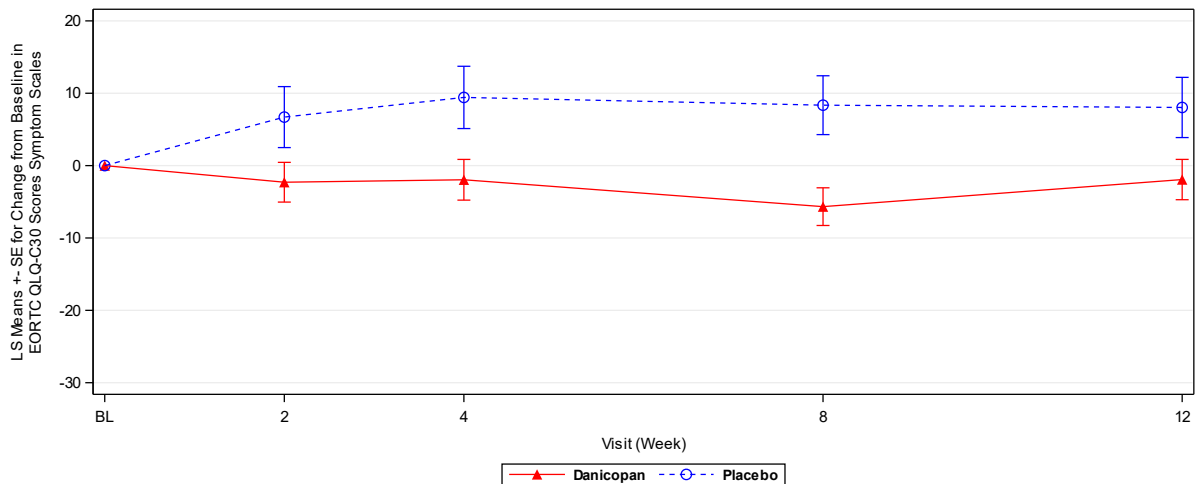


Abbildung 4-23: Mittlere Veränderung der Symptomskala Obstipation gegenüber Baseline bis Woche 12 (LS-Mean ± SE) während der kontrollierten Behandlungsphase 1.

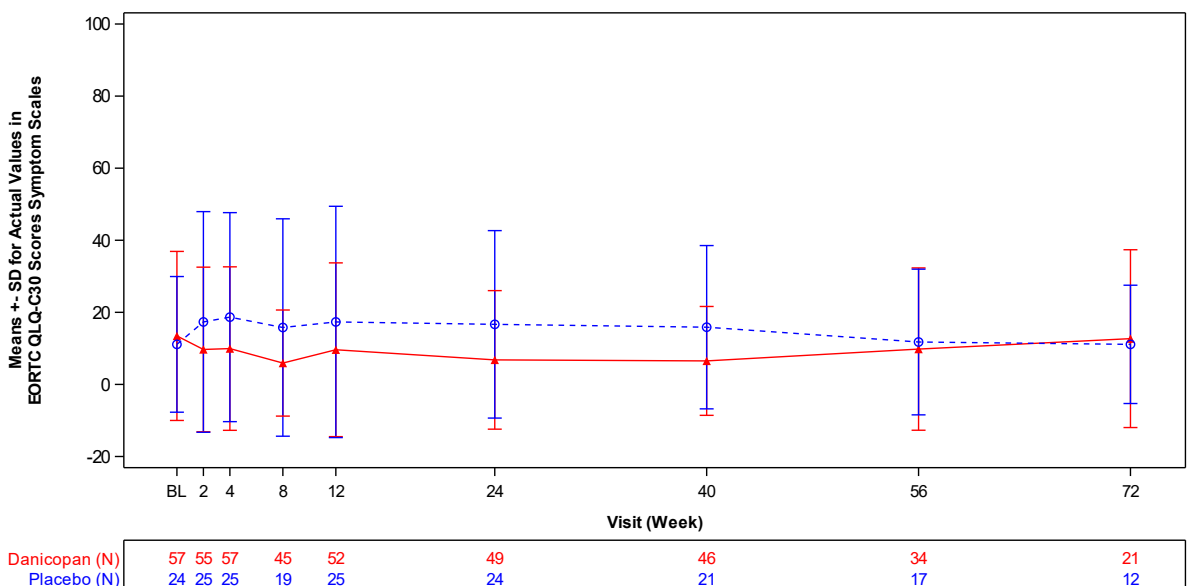


Abbildung 4-24: Mittlere Veränderung der Symptomskala Obstipation während 72 Wochen gegenüber Baseline (LS-Mean ± SE) während der kontrollierten Behandlungsphase 1.

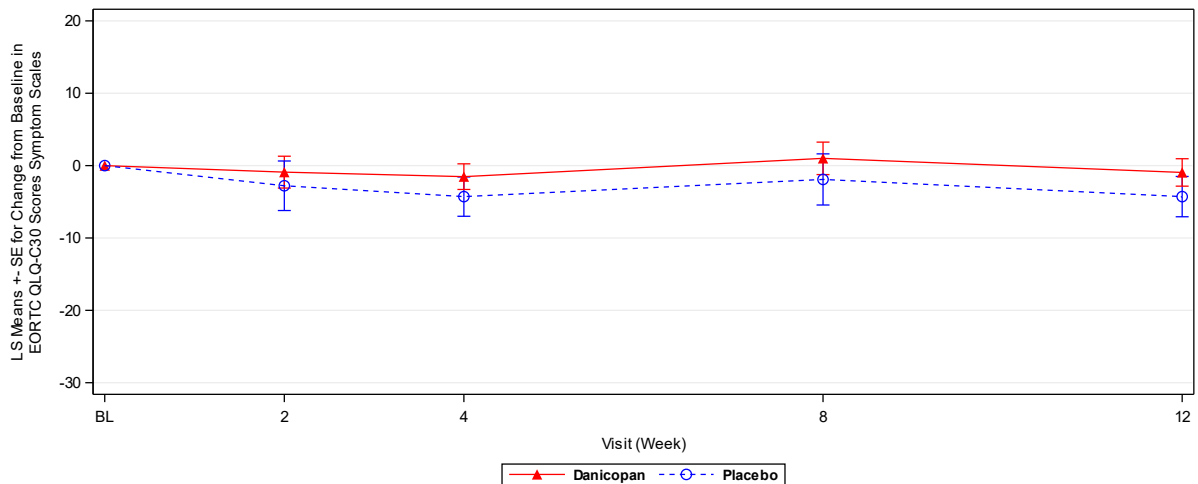


Abbildung 4-25: Mittlere Veränderung der Symptomskala Diarrhö gegenüber Baseline bis Woche 12 (LS-Mean ± SE) während der kontrollierten Behandlungsphase 1.

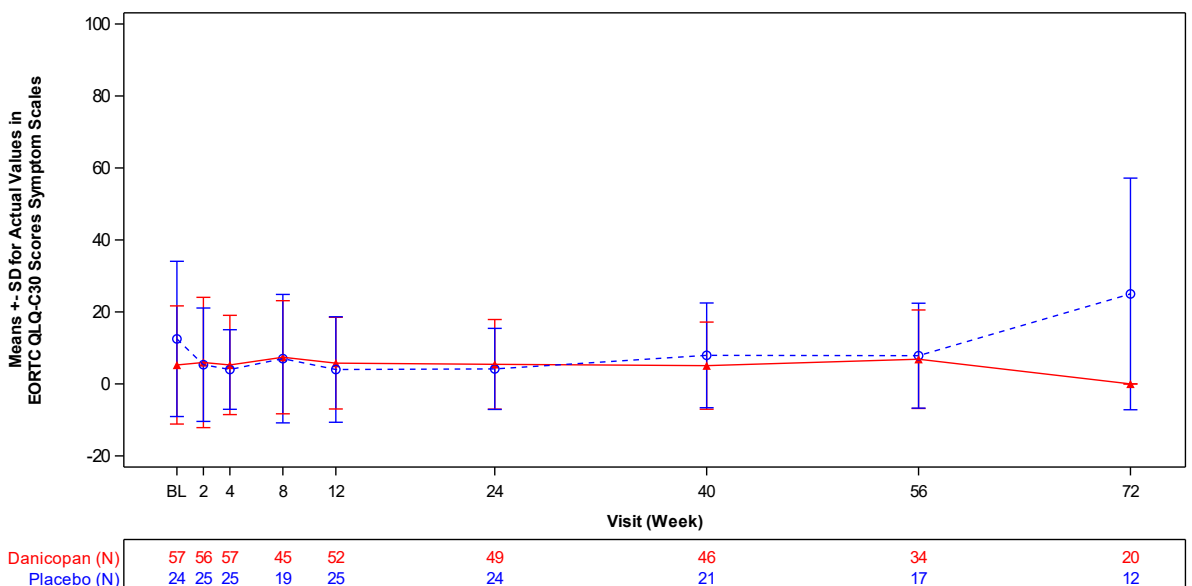


Abbildung 4-26: Mittlere Veränderung der Symptomskala Diarrhö während 72 Wochen gegenüber Baseline (LS-Mean ± SE) während der kontrollierten Behandlungsphase 1.

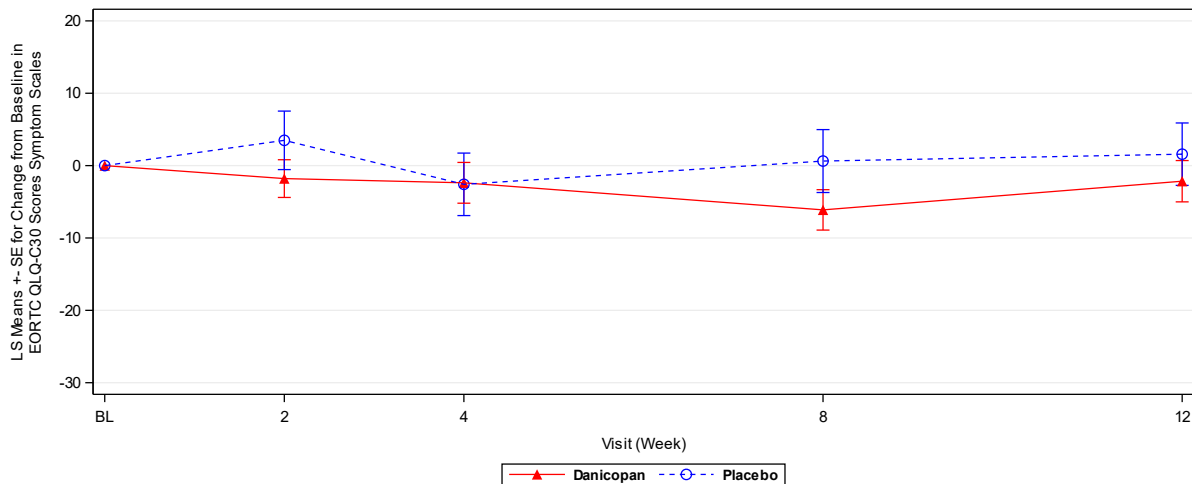


Abbildung 4-27: Mittlere Veränderung der Symptomskala Fianzielle Schwierigkeiten gegenüber Baseline bis Woche 12 (LS-Mean ± SE) während der kontrollierten Behandlungsphase 1.

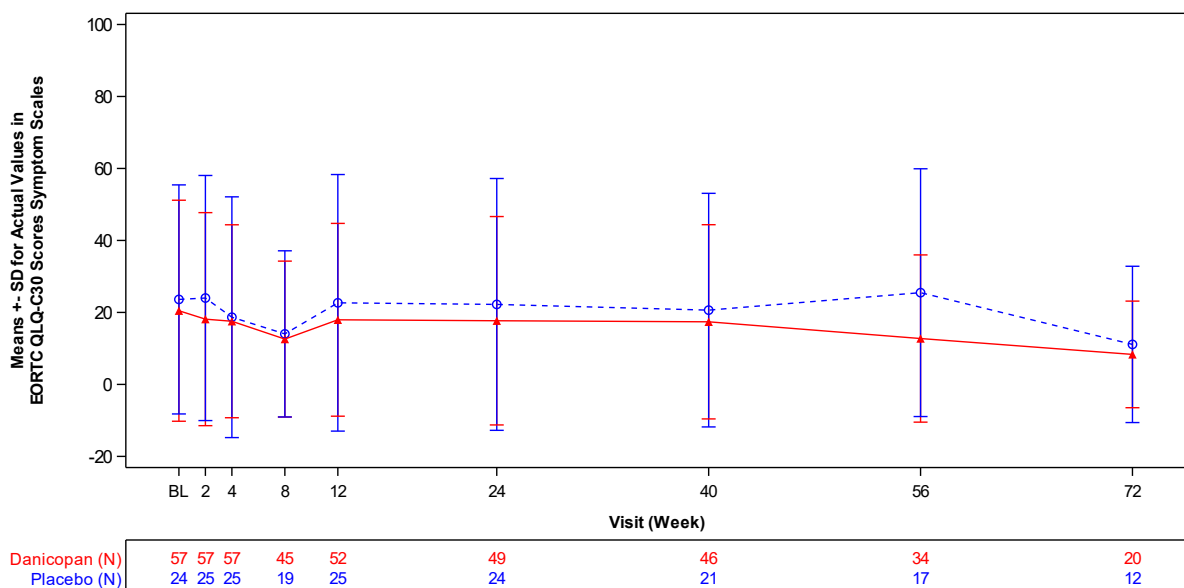


Abbildung 4-28: Mittlere Veränderung der Symptomskala Fianzielle Schwierigkeiten während 72 Wochen gegenüber Baseline (LS-Mean ± SE) während der kontrollierten Behandlungsphase 1.

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

Eine Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt, da mit der Studie ALPHA nur eine relevante Studie vorlag.

Es kann von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

4.3.1.3.1.2.7 Endpunkt: Allgemeiner Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS – RCT

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

Tabelle 4-41: Operationalisierung des Endpunkts „Allgemeiner Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS“

Studie	Operationalisierung
ALPHA	<p>Die European Quality of Life Five-Domain Scale 3-Level Scale (EQ-5D-3L) stellt ein standardisiertes Instrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie des Gesundheitszustandes dar und wurde von der EuroQol Group entwickelt. Der EQ-5D besteht aus einer deskriptiven Beschreibung des Gesundheitszustandes und einer visuellen Analogskala (VAS).</p> <p>Der allgemeine Gesundheitszustand wurde anhand der VAS des EQ-5D-Fragebogens ermittelt. Hierbei schätzen die Patientin und der Patient anhand der VAS seinen Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 bis 100 ein, wobei 0 für den schlechtesten vorstellbaren Gesundheitszustand und 100 für den besten vorstellbaren Gesundheitszustand steht.</p> <p><u>Erhebung</u></p> <p>Der EQ-5D wurde an Tag 1 sowie zu Woche 2, 4, 8 und 12 während der Behandlungsphase 1, zu Woche 14, 16, 20 und 24 während der Behandlungsphase 2, zu Woche 32, 40, 48, 56, 64 während der LTE-Jahr 1, zu Woche 88 und 104 während der LTE-Jahr 2 sowie zum Behandlungsende (Woche 72 oder 120) erhoben. Zu jeder der Studienvisiten wurde der EQ-5D von den Patientinnen und Patienten vor der Gabe der Studienmedikation ausgefüllt.</p> <p><u>Patientenrelevanz</u></p> <p>Zusätzliche Angaben zum Endpunkt sowie zur Patientenrelevanz können dem Abschnitt 4.2.5.2 entnommen werden.</p> <p><u>Auswertung</u></p> <p>Die Auswertung erfolgt auf Basis des modifizierten Full Analysis Set.</p> <p>Es wird die Veränderung von Baseline bis Woche 12 dargestellt. Für die Veränderung der EQ-5D VAS werden zu Baseline und Woche 12 folgende Maße dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • n/N (%) • MW (SD) <p>Zudem wird die Veränderung der VAS bis Woche 12 mittels MMRM, stratifiziert nach Transfusionsanamnese (> 2 versus ≤ 2 Transfusionen innerhalb von 6 Monaten vor dem Screening) und Hb-Wert ($< 8,5$ g/dl versus $\geq 8,5$ g/dl) zum Zeitpunkt des Screenings, modelliert und anhand der folgenden statistischen Maße dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des LS-Mean (SE) inkl. 95 %-KI • Differenz der LS-Mean-Veränderung (SE) (Danicopan vs. Placebo) inkl. 95 %-KI und p-Wert <p>Die Behandlungsphase 2 (bis Woche 24) und die LTE werden deskriptiv und ergänzend berichtet und sind dem separaten Anhang 4-G zu entnehmen.</p> <p><u>Datenschnitt</u></p> <p>Berücksichtigt wurde der Datenschnitt vom 31.03.2023, zu welchem alle in die Studie randomisierten Patientinnen und Patienten die 24-wöchige Behandlungsphase abgeschlossen hatten.</p>
Quelle: (63-66)	

Studie	Operationalisierung
	EQ-5D-3L: European Quality of Life Five-Domain Scale 3-Level Scale; mFAS: modified Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; LS: Least square; LTE: Long-term Extension; MMRM: Mixed Models for Repeated Measures; MW: Mittelwert; N: Gesamtanzahl an Patientinnen und Patienten im Analyseset; n: Anteil an Patientinnen und Patienten im Analyseset; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; VAS: Visuelle Analogskala.

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

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

Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Allgemeiner Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ALPHA	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der ALPHA-Studie wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Bei der 12-wöchigen TP1 der ALPHA-Studie, die zur Ableitung des medizinischen Zusatznutzens von Danicopan herangezogen wird, handelt es sich um eine randomisierte (2:1), zweiarmige, aktiv-kontrollierte Studienphase. Die Behandlung mit Danicopan bzw. Placebo erfolgte doppelblind jeweils als Zusatztherapie zu Ravulizumab oder Eculizumab für diese 12-wöchige TP1.

Der Endpunkt „Allgemeiner Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS“ wurde anhand des mFAS ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Rücklaufquoten lagen bis einschließlich Woche 104 bei über 70 %.

Es ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Faktoren identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Allgemeiner Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS“ wurde daher insgesamt mit niedrig bewertet (siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F).

Die Daten aus den anschließenden Behandlungsphasen (TP2 und LTE) der ALPHA-Studie sind aufgrund des offenen und nicht-kontrollierten Designs als potenziell hoch verzerrt anzusehen und werden im vorliegenden Dossier ergänzend dargestellt.

Tabelle 4-43: Rücklaufquoten für die „EQ-5D VAS“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Danicopan + C5-Inhibitor N = 57		Placebo + C5-Inhibitor N = 26	
	Erwartet n	Patientinnen und Patienten mit ausgefüllter VAS n (%)	Erwartet n	Patientinnen und Patienten mit ausgefüllter VAS n (%)
ALPHA Datenschnitt: 31. März 2023				
EQ-5D VAS				
Baseline	57	57 (100)	26	24 (92,3)
Woche 2	57	57 (100)	26	25 (96,2)
Woche 4	57	56 (98,2)	25	25 (100)
Woche 8	57	44 (77,2)	25	19 (76,0)
Woche 12	55	52 (94,5)	25	25 (100)
Woche 14	55	53 (96,4)	24	23 (95,8)
Woche 16	55	52 (94,5)	24	23 (95,8)
Woche 20	55	47 (85,5)	24	20 (83,3)
Woche 24	55	50 (90,9)	24	23 (95,8)
Woche 40	46	46 (100)	22	20 (90,9)
Woche 56	36	36 (100)	18	16 (88,9)
Woche 72	21	21 (100)	12	11 (91,7)
Woche 88	14	14 (100)	8	8 (100)
Woche 104	4	4 (100)	2	2 (100)
C5-Inhibitor: Ravulizumab oder Eculizumab EQ-5D: European Quality of Life-Five Domain Scale; KI: Konfidenzintervall; n: Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Gesamtanzahl Patientinnen und Patienten; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; TP1: Behandlungsphase 1; VAS: Visuelle Analogskala. Quelle: (67).				

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Allgemeiner Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-44: Ergebnisse für Endpunkt „Allgemeiner Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS“ – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Veränderung des Gesundheitszustands im Vergleich zu Baseline bis Woche 12 (mFAS)

Studie	Danicopan + C5-Inhibitor (N = 57)			Placebo + C5-Inhibitor (N = 26)			Danicopan + C5-Inhibitor vs. Placebo + C5-Inhibitor
	n/N (%)	MW (SD) in Punkten	Veränderung zu Baseline ^a LS-Mean (SE) in Punkten [95 %-KI]	n/N (%)	MW (SD) in Punkten	Veränderung zu Baseline ^a LS-Mean (SE) in Punkten [95 %-KI]	
Baseline	57/57 (100)	59,1 (19,9)	-	24/26 (92,3)	60,9 (20,1)	-	-
Woche 12	52/57 (91,2)	73,1 (17,8)	13,2 (2,1) [8,9; 17,4]	24/26 (92,3)	66,0 (16,7)	5,7 (3,2) [-0,7; 12,1]	7,4 (3,8) [-0,1; 15,0] 0,0526

C5-Inhibitor: Ravulizumab oder Eculizumab

a: Anzahl der auswertbaren Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer des mFAS, bei denen die Daten zu Baseline und zu mindestens einem Zeitpunkt nach Baseline auswertbar waren.

b: MMRM-Analyse, Stratifizierungsfaktoren: Transfusionsanamnese (> 2 versus ≤ 2 Transfusionen innerhalb von 6 Monaten vor dem Screening) und Hb-Wert (< 8,5 g/dl versus ≥ 8,5 g/dl) zum Zeitpunkt des Screenings.

c: Die Differenz der LS-Mean wurde berechnet als Danicopan-Mittelwert minus Placebo-Mittelwert.

mFAS: modified Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; LS: Least square; MMRM: Mixed Models for Repeated Measures; MW: Mittelwert; n: Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patientinnen und Patienten; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; TP1: Behandlungsphase 1.

Quelle: (67).

Wie in Abbildung 4-29 dargestellt, konnte bis Woche 12 (TP1) der allgemeine Gesundheitszustand unter Danicopan stetig verbessert werden, der Unterschied zum Vergleichsarm war jedoch formal nicht statistisch signifikant ($p = 0,0526$).

Durch Zugabe von Danicopan im Vergleichsarm ab Woche 12 konnte auch im Vergleichsarm der allgemeine Gesundheitszustand deutlich verbessert werden (TP2 bis Woche 24). Der nachhaltige Effekt von Danicopan auf den allgemeinen Gesundheitszustand wird unter der Betrachtung der LTE-Phase deutlich (siehe Abbildung 4-30).

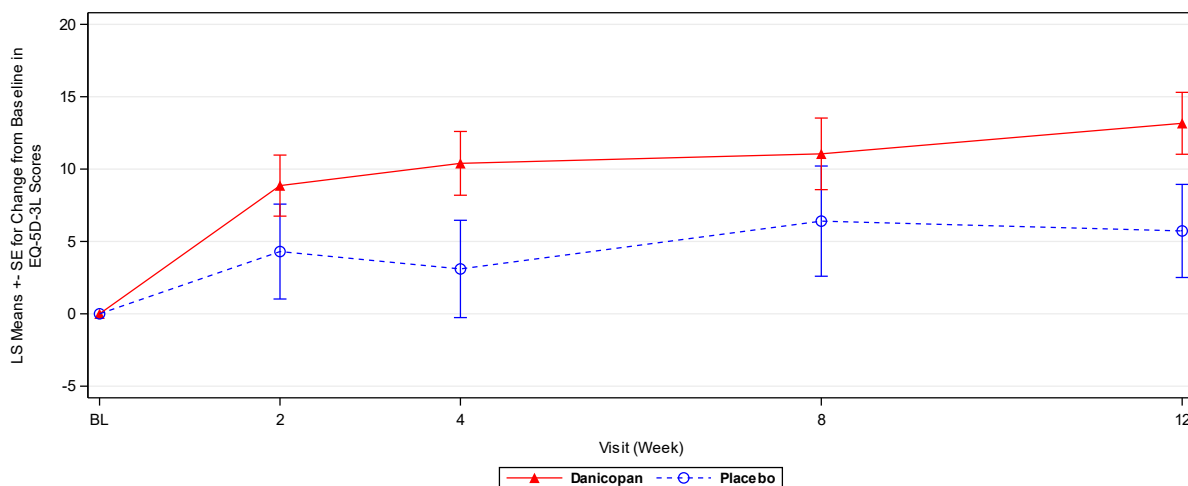


Abbildung 4-29: Mittlere Veränderung des Gesundheitszustandes anhand der EQ-5D VAS gegenüber Baseline (LS-Mean ± SE) während der kontrollierten Behandlungsphase 1.

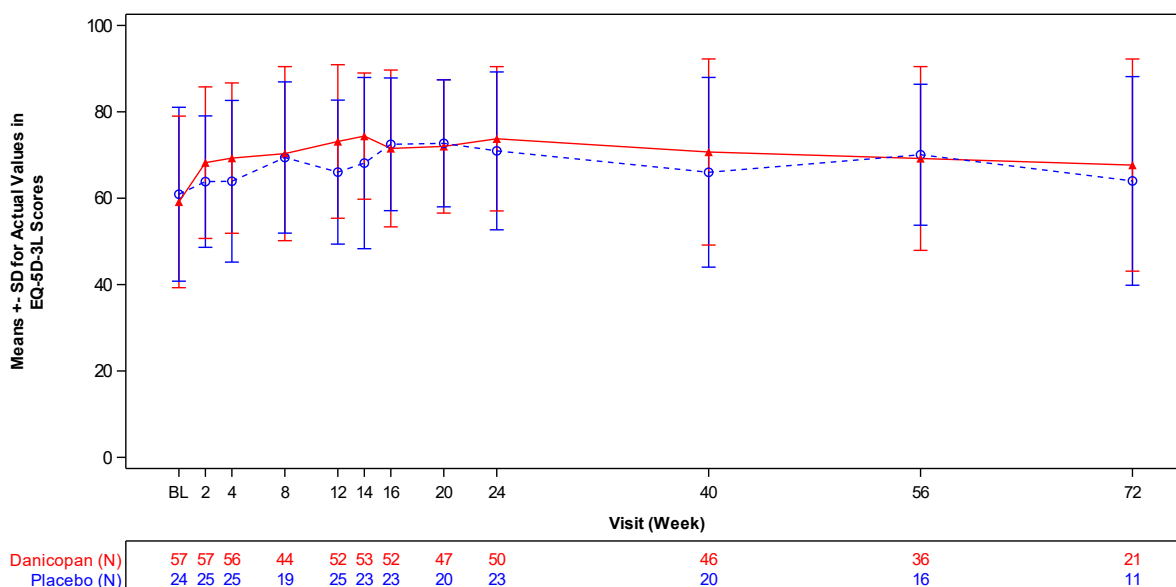


Abbildung 4-30: Darstellung des Gesundheitszustandes anhand der EQ-5D VAS bis Woche 72. Nach Ende der Behandlungsphase 1 zu Woche 12 erfolgte der Wechsel von Patientinnen und Patienten, die Placebo + C5-Inhibitor erhielten, zu Danicopan + C5-Inhibitor.

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

Eine Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt, da mit der Studie ALPHA nur eine relevante Studie vorlag.

Es kann von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

4.3.1.3.1.2.8 Endpunkt: WPAI:ANS – RCT

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

Tabelle 4-45: Operationalisierung des Endpunkts „WPAI:ANS“

Studie	Operationalisierung
ALPHA	<p>Der Work Productivity and Activity Impairment (WPAI)-Fragebogen ist ein validiertes Instrument zur Messung der Beeinträchtigungen sowohl im Arbeitsleben als auch bei alltäglichen Aktivitäten (49). Der Work Productivity and Activity Impairment: Anemic Symptoms (WPAI:ANS) ist ein krankheitsspezifischer Fragebogen, der die Auswirkungen der Anämiesymptome auf die Arbeitsfähigkeit der Patientinnen und Patienten und ihre Bewältigung von Alltagsaktivitäten erfasst.</p> <p>Der WPAI:ANS besteht aus 6 Fragen, die sich auf die Produktivität, die Arbeitsfähigkeit und die Fähigkeit zur Durchführung von Aktivitäten des täglichen Lebens beziehen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Derzeitige Berufstätigkeit (ja/nein) 2) Versäumte Arbeitszeit aufgrund von Anämiesymptomen 3) Versäumte Arbeitszeit aus anderen Gründen 4) Tatsächlich geleistete Arbeitsstunden 5) Stärke der Auswirkung der Anämiesymptome auf die Produktivität bei der Arbeit 6) Stärke der Auswirkung der Anämiesymptome auf normale tägliche Aktivitäten (ausgenommen Berufstätigkeit) <p>Die Patientinnen und Patienten bewerten dabei jeweils ihre Beeinträchtigungen während der letzten 7 Tage.</p> <p>Die Fragen 5 und 6 werden von den Patientinnen und Patienten auf einer Skala von 0 (Anämiesymptome hatten keine Auswirkungen auf meine Arbeit bzw. tägliche Aktivität) bis 10 (Anämiesymptome haben mich völlig am Arbeiten bzw. an meinen täglichen Aktivitäten gehindert) bewertet. Die Ergebnisse wurden als prozentuale Verschlechterung angegeben (0 bis 100 %), wobei eine höhere Prozentzahl eine stärkere Verringerung der Produktivität und der täglichen Aktivitäten anzeigt.</p> <p>Um die Auswirkungen der PNH-bedingten Anämie auf die Alltagsaktivitäten zu bewerten, wird die Frage 6 herangezogen.</p> <p><u>Erhebung</u></p> <p>Der WPAI:ANS wurde an Tag 1 sowie zu Woche 2, 4, 8 und 12 während der Behandlungsphase 1, zu Woche 24 während der Behandlungsphase 2 sowie zu Woche 40, 56, 72, 88, 104 und 120 während der LTE erhoben. Zu jeder der Studienvisiten wurde der WPAI:ANS von den Patientinnen und Patienten vor der Gabe der Studienmedikation ausgefüllt.</p> <p><u>Patientenrelevanz</u></p> <p>Zusätzliche Angaben zum Endpunkt sowie zur Patientenrelevanz können dem Abschnitt 4.2.5.2 entnommen werden.</p> <p><u>Auswertung</u></p> <p>Die Auswertung erfolgt auf Basis des modifizierten Full Analysis Set.</p> <p>Es wird die Veränderung von Baseline bis Woche 12 dargestellt. Für die Veränderung des WPAI:ANS werden zu Baseline und Woche 12 folgende Maße dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • n/N (%) • MW (SD) <p>Eine standardisierte Mittelwertdifferenz wurde mittels Hedges' g und dem korrespondierenden KI berechnet und dargestellt.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Zudem wird die Veränderung des Scores bis Woche 12 mittels MMRM, stratifiziert nach Transfusionsanamnese (> 2 versus ≤ 2 Transfusionen innerhalb von 6 Monaten vor dem Screening) und Hb-Wert (< 8,5 g/dl versus ≥ 8,5 g/dl) zum Zeitpunkt des Screenings, modelliert und anhand der folgenden statistischen Maße dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des LS-Mean (SE) inkl. 95 %-KI • Differenz der LS-Mean-Veränderung (SE) (Danicopan vs. Placebo) inkl. 95 %-KI und p-Wert <p>Die Behandlungsphase 2 (bis Woche 24) und die LTE werden deskriptiv und ergänzend berichtet und sind dem separaten Anhang 4-G zu entnehmen.</p> <p><u>Datenschnitt</u></p> <p>Berücksichtigt wurde der Datenschnitt vom 31.03.2023, zu welchem alle in die Studie randomisierten Patientinnen und Patienten die 24-wöchige Behandlungsphase abgeschlossen hatten.</p>
<p>Quelle: (63-66)</p> <p>KI: Konfidenzintervall; mFAS: modified Full Analysis Set; LS: Least square; LTE: Long-term Extension; MMRM: Mixed Models for Repeated Measures; MW: Mittelwert; N: Gesamtanzahl an Patientinnen und Patienten im Analyseset; n: Anteil an Patientinnen und Patienten im Analyseset; PNH: Paroxymale nächtliche Hämoglobinurie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; WPAI:ANS: Work Productivity and Activity Impairment:Anemic Symptoms.</p>	

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

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

Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „WPAI:ANS“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ALPHA	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Studie ALPHA wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Bei der 12-wöchigen TP1 der ALPHA-Studie, die zur Ableitung des medizinischen Zusatznutzens von Danicopan herangezogen wird, handelt es sich um eine randomisierte (2:1), zweiarmlige, aktiv-kontrollierte Studienphase. Die Behandlung mit Danicopan bzw. Placebo

erfolgte doppelblind jeweils als Zusatztherapie zu Ravulizumab oder Eculizumab für diese 12-wöchige TP1.

Der Endpunkt „WPAI:ANS“ wurde anhand des mFAS ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Rücklaufquoten lagen bis einschließlich Woche 104 bei über 70 %.

Es ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Faktoren identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „WPAI:ANS“ wurde daher insgesamt mit niedrig bewertet (siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F).

Die Daten aus den anschließenden Behandlungsphasen (TP2 und LTE) der ALPHA-Studie sind aufgrund des offenen und nicht-kontrollierten Designs als potenziell hoch verzerrt anzusehen und werden im vorliegenden Dossier ergänzend dargestellt.

Tabelle 4-47: Rücklaufquoten für „WPAI:ANS“- aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Danicopan + C5-Inhibitor N = 57		Placebo + C5-Inhibitor N = 26	
	Erwartet n	Patientinnen und Patienten mit ausgefülltem WPAI:ANS (%)	Erwartete n	Patientinnen und Patienten mit ausgefülltem WPAI:ANS (%)
ALPHA Datenschnitt: 31. März 2023				
WPAI:ANS				
Baseline	57	55 (96,5)	26	24 (92,3)
Woche 2	57	51 (89,5)	26	23 (88,5)
Woche 4	57	57 (100)	25	24 (96,0)
Woche 8	57	45 (78,9)	25	18 (72,0)
Woche 12	55	51 (92,7)	25	24 (96,0)
Woche 24	55	46 (83,6)	24	22 (91,7)
Woche 40	46	41 (89,1)	22	18 (81,8)
Woche 56	36	31 (86,1)	18	14 (77,8)
Woche 72	21	18 (85,7)	12	11 (91,7)
Woche 88	14	13 (92,9)	8	6 (75,0)
Woche 104	4	3 (75,0)	2	2 (100)
C5-Inhibitor: Ravulizumab oder Eculizumab KI: Konfidenzintervall; n: Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patientinnen und Patienten; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; TP1: Behandlungsphase 1; WPAI:ANS: Work Productivity and Activity Impairment:Anemic Symptoms. Quelle: (67).				

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „WPAI:ANS“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

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

Tabelle 4-48: Ergebnisse für Endpunkt „WPAI:ANS – Frage 6“ – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – bis Woche 12 (mFAS)

Studie	Danicopan + C5-Inhibitor (N = 57)			Placebo + C5-Inhibitor (N = 26)			Danicopan + C5-Inhibitor vs. Placebo + C5-Inhibitor
	n/N (%)	MW (SD) in Punkten	Veränderung zu Baseline ^a LS-Mean (SE) in Punkten [95 %-KI]	n/N (%)	MW (SD) in Punkten	Veränderung zu Baseline ^a LS-Mean (SE) in Punkten [95 %-KI]	
ALPHA Datenschnitt: 31. März 2023							ΔLS-Mean (SE) in Punkten [95 %-KI]^{a,b,c} p-Wert Hedges' g [95 %-KI]
Baseline	55/57 (96,5)	4,3 (2,5)	-	24/26 (92,3)	4,9 (2,6)	-	-
Woche 12	49/57 (86,0)	2,6 (2,6)	-1,79 (0,34) [-2,48; -1,11]	24/26 (92,3)	4,4 (2,8)	-0,40 (0,50) [-1,40; 0,59]	-1,39 (0,60) [-2,59; -0,19] 0,0238 -0,69 [-1,22; -0,21]

C5-Inhibitor: Ravulizumab oder Eculizumab

a: Anzahl der auswertbaren Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer des mFAS, bei denen die Daten zu Baseline und zu mindestens einem Zeitpunkt nach Baseline auswertbar waren.

b: MMRM-Analyse, Stratifizierungsfaktoren: Transfusionsanamnese (> 2 versus ≤ 2 Transfusionen innerhalb von 6 Monaten vor dem Screening) und Hb-Wert (< 8,5 g/dl versus ≥ 8,5 g/dl) zum Zeitpunkt des Screenings.

c: Die Differenz der LS-Mean wurde berechnet als Danicopan-Mittelwert minus Placebo-Mittelwert.

Quelle: (67).

mFAS: modified Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; LS: Least square; MMRM: Mixed Models for Repeated Measures; MW: Mittelwert; n: Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patientinnen und Patienten; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.

Zum Datenschnitt vom 31.03.2023 zeigte sich bei der Analyse der Veränderung der Beeinträchtigung der normalen täglichen Aktivitäten durch Anämiesymptome, gemessen anhand der Frage 6 des WPAI:ANS von Baseline bis Woche 12, durch Danicopan als Zusatztherapie eine statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserung gegenüber dem Vergleichsarm:

- Δ LS-Mean = -1,39, 95 %-KI [-2,59; -0,19], $p = 0,0238$ und einem Hedges' $g = -0,69$, 95 %-KI [-1,22; -0,21])

Dabei ist besonders positiv hervorzuheben, dass die Verbesserungen bereits ab Woche 8 statistisch signifikant zum Vorteil unter Danicopan als Zusatztherapie zu beobachten waren.

Anhand der folgenden Abbildung 4-31 und Abbildung 4-32 ist auch die langfristige und nachhaltige Wirksamkeit von Danicopan als Zusatztherapie ersichtlich. Die gezeigte Verbesserung der Beeinträchtigung durch Anämiesymptome blieben auch während der anschließenden TP2 (bis Woche 24) und der LTE (bis Woche 104) stabil.

Betrachtet man die Patientinnen und Patienten aus dem Vergleichsarm, welche ab Woche 12 ebenfalls Danicopan als Zusatztherapie erhalten haben, so wird auch dort die deutliche Verbesserung durch die zusätzliche Therapie mit Danicopan ersichtlich. Es zeigte sich zwischen Woche 12 und Woche 24 auch hier eine Abnahme der Beeinträchtigung. Durch die bis zum Datenschnitt vom 31.03.2023 niedrigen Patientenzahlen im Vergleichsarm in der LTE sind ab Woche 24 die Werte schwankend und dadurch nur schwer interpretierbar.

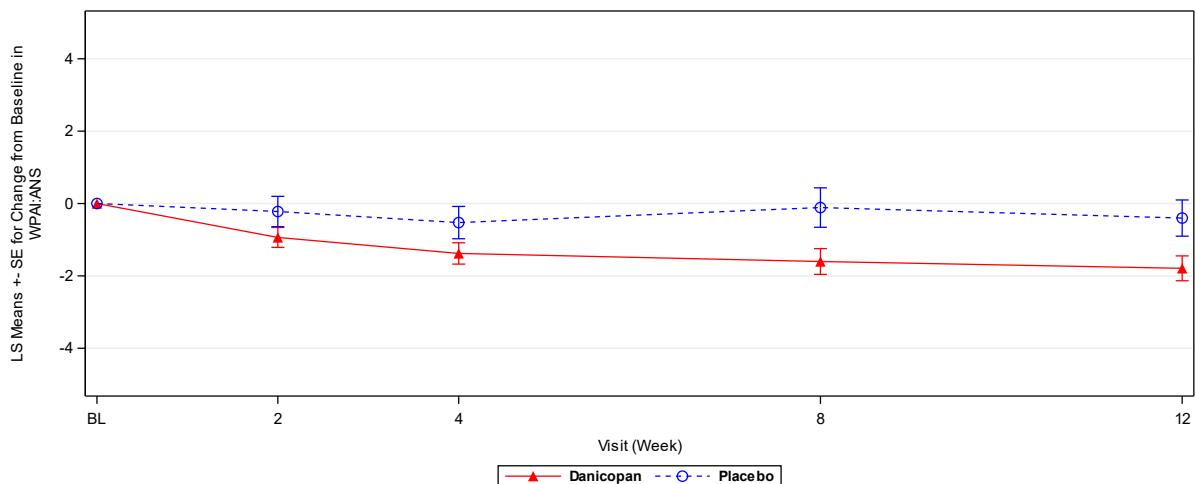


Abbildung 4-31: Mittlere Veränderung der Auswirkung der Anämiesymptome auf normale tägliche Aktivitäten anhand des WPAI:ANS – Frage 6 gegenüber Baseline (LS-Mean ± SE) während der kontrollierten Behandlungsphase 1.

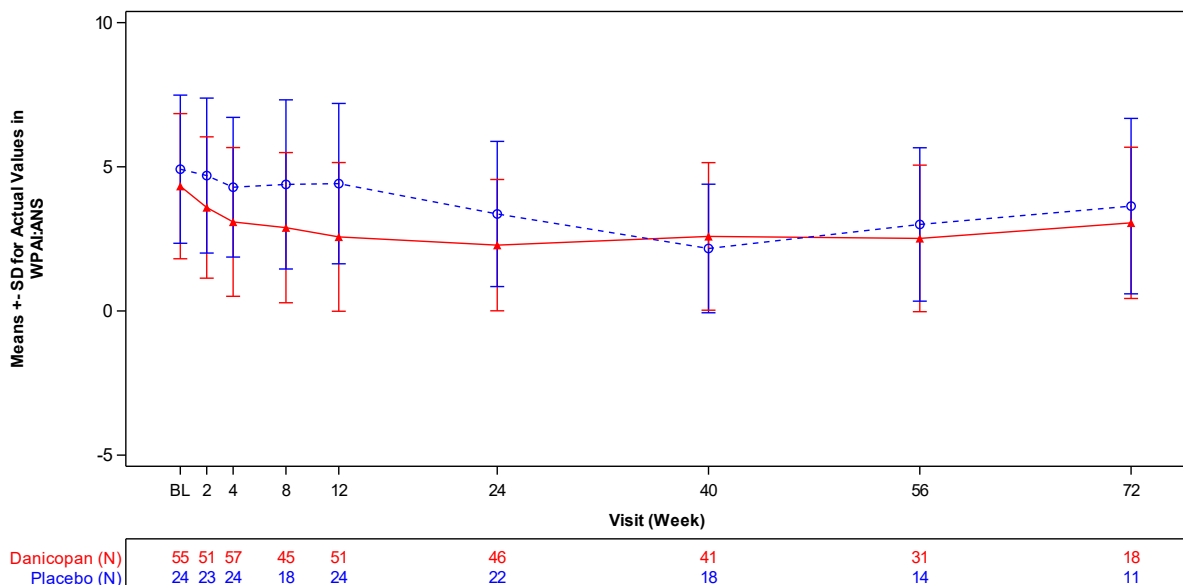


Abbildung 4-32: Darstellung der Auswirkung der Anämiesymptome auf normale tägliche Aktivitäten anhand des WPAI:ANS – Frage 6 bis Woche 72. Nach Ende der Behandlungsphase 1 zu Woche 12 erfolgte der Wechsel von Patientinnen und Patienten, die Placebo + C5-Inhibitor erhielten, zu Danicopan + C5-Inhibitor.

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

Eine Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt, da mit der Studie ALPHA nur eine relevante Studie vorlag.

Es kann von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

4.3.1.3.1.3 Endpunktkategorie: Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT**4.3.1.3.1.3.1 Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 – RCT**

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

Tabelle 4-49: Operationalisierung des Endpunkts „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30“

Studie	Operationalisierung																								
ALPHA	<p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 Fragebogens erfasst.</p> <p>Der EORTC QLQ-C30 (Version 3.0) besteht aus Single- und Multi-Item-Skalen und umfasst unterschiedliche Subskalen, deren Inhalte von den Patientinnen und Patienten selbst berichtet werden: 5 Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion), eine Skala, die der Erfassung des globalen Gesundheitsstatus und der Lebensqualität dient, drei Symptomskalen (Fatigue, Schmerzen, Übelkeit und Erbrechen) sowie einzelne Items zur Bewertung weiterer Symptome (Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Obstipation, Diarrhö) sowie finanzieller Schwierigkeiten.</p> <p>Der Fragebogen beinhaltet eine Anzahl von insgesamt 30 Fragen (Items) mit Bezug zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Die Patientinnen und Patienten bewerten jedes der ersten 28 Items auf Basis einer 4-Punkte-Likert-Skala von 1 (überhaupt nicht) bis 4 (sehr). Die Bewertung der letzten beiden Items, die die allgemeine Gesundheit und Lebensqualität von Patientinnen und Patienten erfassen, erfolgt anhand einer Skala von 1 (sehr schlecht) bis 7 (ausgezeichnet).</p> <p>Das Punktebewertungsverfahren des EORTC QLQ-C30 zur Berechnung der Rohwerte der Einzelskalen ist in der untenstehenden Tabelle dargestellt. Folgende Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 wurden unter dem Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität erfasst:</p> <table border="1" data-bbox="368 1256 1385 1644"> <thead> <tr> <th></th> <th>Spanne^a</th> <th>Anzahl an Items</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Globaler Gesundheitsstatus</td> <td>6</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Funktionsskalen</td> </tr> <tr> <td>Körperliche Funktion</td> <td>3</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>Rollenfunktion</td> <td>3</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>Emotionale Funktion</td> <td>3</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>Kognitive Funktion</td> <td>3</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>Soziale Funktion</td> <td>3</td> <td>2</td> </tr> </tbody> </table> <p>a: Die Spanne gibt die Differenz zwischen der möglichen maximalen und minimalen Antwort einzelner Items an. Für Multi-Item-Skalen wurde ein Mittelwert aus allen Items für diese Skala ermittelt.</p>		Spanne ^a	Anzahl an Items	Globaler Gesundheitsstatus	6	2	Funktionsskalen			Körperliche Funktion	3	5	Rollenfunktion	3	2	Emotionale Funktion	3	4	Kognitive Funktion	3	2	Soziale Funktion	3	2
	Spanne ^a	Anzahl an Items																							
Globaler Gesundheitsstatus	6	2																							
Funktionsskalen																									
Körperliche Funktion	3	5																							
Rollenfunktion	3	2																							
Emotionale Funktion	3	4																							
Kognitive Funktion	3	2																							
Soziale Funktion	3	2																							
	<p>Es wurden Rohwerte für jede Skala berechnet, indem die Einzel-Punktzahlen der betreffenden Items aufsummiert und anschließend durch die Anzahl aller beantworteten Items dividiert wurde. Die Rohwerte wurden danach durch lineare Transformation in eine Skala von 0–100 umgewandelt, so dass für die Funktionsskalen und den globalen Gesundheitsstatus höhere Werte einer besseren Lebensqualität entsprechen.</p>																								

Studie	Operationalisierung
	<p>Wenn mehr als 50 % der Items einer Multi-Item Skala vorhanden waren, wurde ein Gesamtscore für die Skala berechnet. Wenn jedoch mehr als 50 % der Items in einer Skala fehlten, wurde der Skalenwert nicht berechnet.</p> <p><u>Erhebung:</u></p> <p>Der EORTC QLQ-C30 wurde an Tag 1 sowie zu Woche 2, 4, 8 und 12 während der Behandlungsphase 1, zu Woche 24 während der Behandlungsphase 2 sowie zu Woche 40, 56, 72, 88, 104 und 120 während der LTE erhoben. Zu jeder der Studienvisiten wurde der EORTC QLQ-C30 von den Patientinnen und Patienten vor der Gabe der Studienmedikation ausgefüllt.</p> <p><u>Patientenrelevanz</u></p> <p>Zusätzliche Angaben zum Endpunkt sowie zur Patientenrelevanz können dem Abschnitt 4.2.5.2 entnommen werden.</p> <p><u>Auswertung</u></p> <p>Die Auswertung erfolgt auf Basis des modifizierten Full Analysis Set.</p> <p>Es wird die Veränderung von Baseline bis Woche 12 dargestellt. Für die Veränderung der Scores werden zu Baseline und Woche 12 folgende Maße dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • n/N (%) • MW (SD) <p>Eine standardisierte Mittelwertdifferenz wurde mittels Hedges' g und dem korrespondierenden KI berechnet und dargestellt.</p> <p>Zudem wird die Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 bis Woche 12 mittels MMRM, stratifiziert nach Transfusionsanamnese (> 2 versus ≤ 2 Transfusionen innerhalb von 6 Monaten vor dem Screening) und Hb-Wert (< 8,5 g/dl versus ≥ 8,5 g/dl) zum Zeitpunkt des Screenings, modelliert und anhand der folgenden statistischen Maße dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des LS-Mean (SE) inkl. 95 %-KI • Differenz der LS-Mean-Veränderung (SE) (Danicopan vs. Placebo) inkl. 95 %-KI und p-Wert <p>Die Behandlungsphase 2 (bis Woche 24) und die LTE werden deskriptiv und ergänzend berichtet und sind dem separaten Anhang 4-G zu entnehmen.</p> <p><u>Datenschnitt</u></p> <p>Berücksichtigt wurde der Datenschnitt vom 31.03.2023, zu welchem alle in die Studie randomisierten Patientinnen und Patienten die 24-wöchige Behandlungsphase abgeschlossen hatten.</p>
Quelle: (63-66)	<p>EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire-Core 30; mFAS: modified Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; LS: Least square; LTE: Long-term Extension; MMRM: Mixed Models for Repeated Measures; MW: Mittelwert; N: Gesamtanzahl an Patientinnen und Patienten im Analyseset; n: Anteil an Patientinnen und Patienten im Analyseset; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.</p>

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

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

Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ALPHA	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der ALPHA-Studie wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Bei der 12-wöchigen TP1 der ALPHA-Studie, die zur Ableitung des medizinischen Zusatznutzens von Danicopan herangezogen wird, handelt es sich um eine randomisierte (2:1), zweiarmige, aktiv-kontrollierte Studienphase. Die Behandlung mit Danicopan bzw. Placebo erfolgte doppelblind jeweils als Zusatztherapie zu Ravulizumab oder Eculizumab für diese 12-wöchige TP1.

Der Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30“ wurde anhand des mFAS ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Rücklaufquoten lagen bis einschließlich Woche 104 bei über 70 %.

Es ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Faktoren identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30“ wurde daher insgesamt mit niedrig bewertet (siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F).

Die Daten aus den anschließenden Behandlungsphasen (TP2 und LTE) der ALPHA-Studie sind aufgrund des offenen und nicht-kontrollierten Designs als potenziell hoch verzerrt anzusehen und werden im vorliegenden Dossier ergänzend dargestellt.

Die Rücklaufquoten für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 sind Skalen-übergreifend in Tabelle 4-39 dargestellt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

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

Tabelle 4-51: Ergebnisse für Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30“ – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Veränderung des Gesundheitsstatus und der Funktionskalen im Vergleich zu Baseline bis Woche 12 (mFAS)

Studie	Danicopan + C5-Inhibitor (N = 57)			Placebo + C5-Inhibitor (N = 26)			Danicopan + C5-Inhibitor vs. Placebo + C5-Inhibitor
	n/N (%)	MW (SD) in Punkten	Veränderung zu Baseline ^a LS-Mean (SE) in Punkten [95 %-KI]	n/N (%)	MW (SD) in Punkten	Veränderung zu Baseline ^a LS-Mean (SE) in Punkten [95 %-KI]	
ALPHA Datenschnitt: 31. März 2023							ΔLS-Mean (SE) in Punkten [95 %-KI]^{a, b, c} p-Wert Hedges' g [95 %-KI]
EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus							
Baseline	57/57 (100)	58,3 (20,2)	-	24/26 (92,3)	55,2 (17,5)	-	-
Woche 12	52/57 (91,2)	69,9 (18,8)	11,3 (2,1) [7,2; 15,5]	24/26 (92,3)	62,3 (17,0)	6,1 (3,1) [-0,2; 12,3]	5,3 (3,7) [-2,1; 12,6] 0,1571
EORTC QLQ-C30 – Körperliche Funktion							
Baseline	57/57 (100)	73,3 (18,8)	-	24/26 (92,3)	65,3 (20,5)	-	-
Woche 12	52/57 (91,2)	85,1 (15,3)	10,6 (1,8) [7,0; 14,2]	24/26 (92,3)	66,1 (20,5)	-2,2 (2,8) [-7,7; 3,3]	12,8 (3,3) [6,3; 19,3] 0,0002 1,10 [0,62; 1,65]
EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion							
Baseline	57/57 (100)	67,3 (27,5)	-	24/26 (92,3)	63,2 (28,2)	-	-
Woche 12	52/57 (91,2)	82,1 (22,3)	13,4 (3,1) [7,2; 19,6]	23/26 (88,5)	68,8 (28,8)	2,8 (4,7) [-6,6; 12,2]	10,6 (5,6) [-0,5; 21,7] 0,0611

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

Studie	Danicopan + C5-Inhibitor (N = 57)			Placebo + C5-Inhibitor (N = 26)			Danicopan + C5-Inhibitor vs. Placebo + C5-Inhibitor
	n/N (%)	MW (SD) in Punkten	Veränderung zu Baseline ^a LS-Mean (SE) in Punkten [95 %-KI]	n/N (%)	MW (SD) in Punkten	Veränderung zu Baseline ^a LS-Mean (SE) in Punkten [95 %-KI]	ΔLS-Mean (SE) in Punkten [95 %-KI] ^{a, b, c} p-Wert Hedges' g [95 %-KI]
ALPHA Datenschnitt: 31. März 2023							
EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion							
Baseline	57/57 (100)	79,7 (22,4)	-	24/26 (92,3)	74,0 (24,4)	-	-
Woche 12	52/57 (91,2)	87,3 (18,6)	7,5 (1,9) [3,7; 11,3]	24/26 (92,3)	74,3 (23,8)	-1,2 (2,8) [-6,9; 4,4]	8,7 (3,3) [2,1; 15,4] 0,0108 0,63 [0,15; 1,15]
EORTC QLQ-C30 – Kognitive Funktion							
Baseline	57/57 (100)	78,7 (22,7)	-	24/26 (92,3)	70,1 (26,5)	-	-
Woche 12	52/57 (91,2)	84,9 (17,5)	6,9 (2,1) [2,7; 11,2]	24/26 (92,3)	75,3 (26,0)	1,5 (3,2) [-4,8; 7,8]	5,4 (3,8) [-2,1; 12,9] 0,1539
EORTC QLQ-C30 – Soziale Funktion							
Baseline	57/57 (100)	75,4 (25,8)	-	24/26 (92,3)	69,4 (31,3)	-	-
Woche 12	52/57 (91,2)	86,5 (19,0)	10,2 (2,6) [5,0; 15,5]	24/26 (92,3)	68,0 (31,9)	-5,3 (4,0) [-13,1; 2,6]	15,5 (4,7) [6,2; 24,8] 0,0014 0,77 [0,29; 1,29]

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

Studie	Danicopan + C5-Inhibitor (N = 57)			Placebo + C5-Inhibitor (N = 26)			Danicopan + C5-Inhibitor vs. Placebo + C5-Inhibitor
	n/N (%)	MW (SD) in Punkten	Veränderung zu Baseline ^a LS-Mean (SE) in Punkten [95 %-KI]	n/N (%)	MW (SD) in Punkten	Veränderung zu Baseline ^a LS-Mean (SE) in Punkten [95 %-KI]	
ALPHA Datenschnitt: 31. März 2023							ΔLS-Mean (SE) in Punkten [95 %-KI]^{a, b, c} p-Wert Hedges' g [95 %-KI]
<p>C5-Inhibitor: Ravulizumab oder Eculizumab</p> <p>a: Anzahl der auswertbaren Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer des mFAS, bei denen die Daten zu Baseline und zu mindestens einem Zeitpunkt nach Baseline auswertbar waren.</p> <p>b: MMRM-Analyse, Stratifizierungsfaktoren: Transfusionsanamnese (> 2 versus ≤ 2 Transfusionen innerhalb von 6 Monaten vor dem Screening) und Hb-Wert (< 8,5 g/dl versus ≥ 8,5 g/dl) zum Zeitpunkt des Screenings.</p> <p>c: Die Differenz der LS-Mean wurde berechnet als Danicopan-Mittelwert minus Placebo-Mittelwert.</p> <p>Quelle: (67).</p> <p>EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire-Core 30; mFAS: modified Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; LS: Least square; MMRM: Mixed Models for Repeated Measures; MW: Mittelwert; N: Gesamtanzahl an Patientinnen und Patienten im Analyseset; n: Anteil an Patientinnen und Patienten im Analyseset; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.</p>							

Zum Datenschnitt vom 31.03.2023 zeigte sich bei der Analyse der Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 von Baseline bis Woche 12 durch Danicopan als Zusatztherapie eine statistisch signifikante Verbesserung folgender Skalen gegenüber dem Vergleichsarm:

- Körperliche Funktion (Δ LS-Mean = 12,8, 95 %-KI [6,3; 19,3], $p = 0,0002$) mit klinischer Relevanz: Hedges' $g = 1,10$, 95 %-KI [0,62; 1,65]
- Emotionale Funktion (Δ LS-Mean = 8,7, 95 %-KI [2,1; 15,4], $p = 0,0108$)
- Soziale Funktion (Δ LS-Mean = 15,5, 95 %-KI [6,2; 24,8], $p = 0,0014$) mit klinischer Relevanz: Hedges' $g = 0,77$ 95 %-KI [0,29; 1,29]

Dabei ist besonders positiv hervorzuheben, dass bei der körperlichen und sozialen Funktion die Verbesserungen bereits sehr schnell ab Woche 2 und durchgehend bis Woche 12 statistisch signifikant zum Vorteil unter Danicopan als Zusatztherapie zu beobachten sind.

Bei den Skalen zum globalen Gesundheitsstatus, zur Rollenfunktion und zur kognitiven Funktion werden durch Danicopan als Zusatztherapie stetige Verbesserungen des Scores bis zur Woche 12 beobachtet, der Unterschied zum Vergleichsarm ist jedoch nur zu einzelnen Zeitpunkten statistisch signifikant zum Vorteil von Danicopan.

Betrachtet man die folgenden Abbildung 4-33 bis Abbildung 4-44 ist sowohl die Wirksamkeit während der TP1 als auch die langfristige und nachhaltige Wirksamkeit von Danicopan als Zusatztherapie ersichtlich. Bei allen Skalen konnten bei Patientinnen und Patienten, die von Anfang an Danicopan erhielten, bis Woche 12 stetige Verbesserungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität beobachtet werden. Die gezeigten Verbesserungen blieben auch während der anschließenden TP2 (bis Woche 24) und der LTE (bis Woche 104) stabil und verbesserten sich teilweise sogar noch.

Betrachtet man die Patientinnen und Patienten aus dem Vergleichsarm, welche ab Woche 12 ebenfalls Danicopan als Zusatztherapie erhalten haben, so wird auch dort die deutliche Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch die zusätzliche Therapie mit Danicopan ersichtlich. Bei allen Skalen zeigten sich zwischen Woche 12 und Woche 24 Erhöhungen der Scores. Die Effekte sind besonders bei der Rollenfunktion und körperlichen Funktion sehr deutlich zu beobachten. Durch die bis zum Datenschnitt vom 31.03.2023 niedrigen Patientenzahlen im Vergleichsarm in der LTE sind ab Woche 24 die Werte bei manchen Skalen schwankend und dadurch nur schwer interpretierbar.

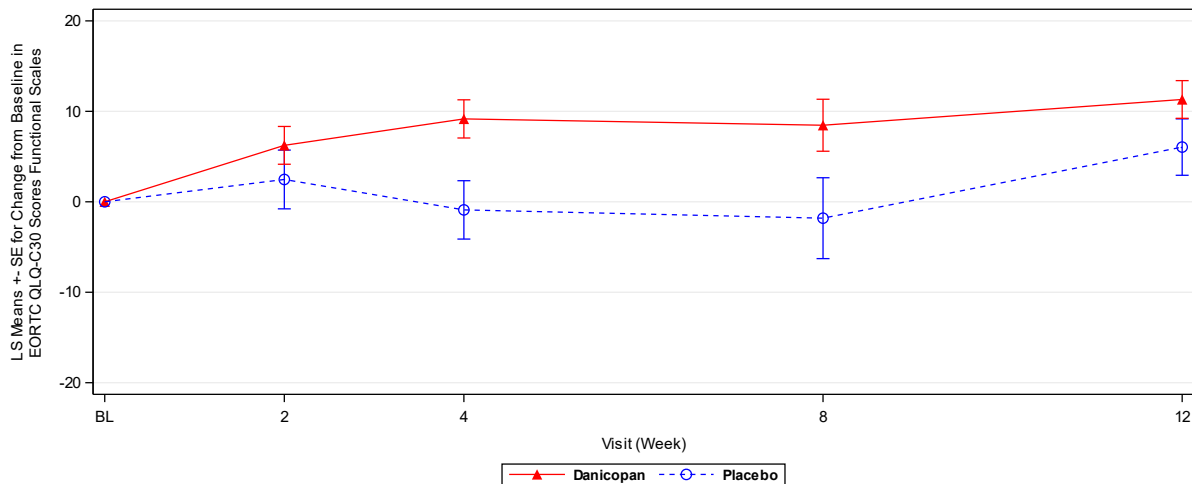


Abbildung 4-33: Mittlere Veränderung der Funktionsskala Globaler Gesundheitsstaus gegenüber Baseline bis Woche 12 (LS-Mean ± SE) während der kontrollierten Behandlungsphase 1.

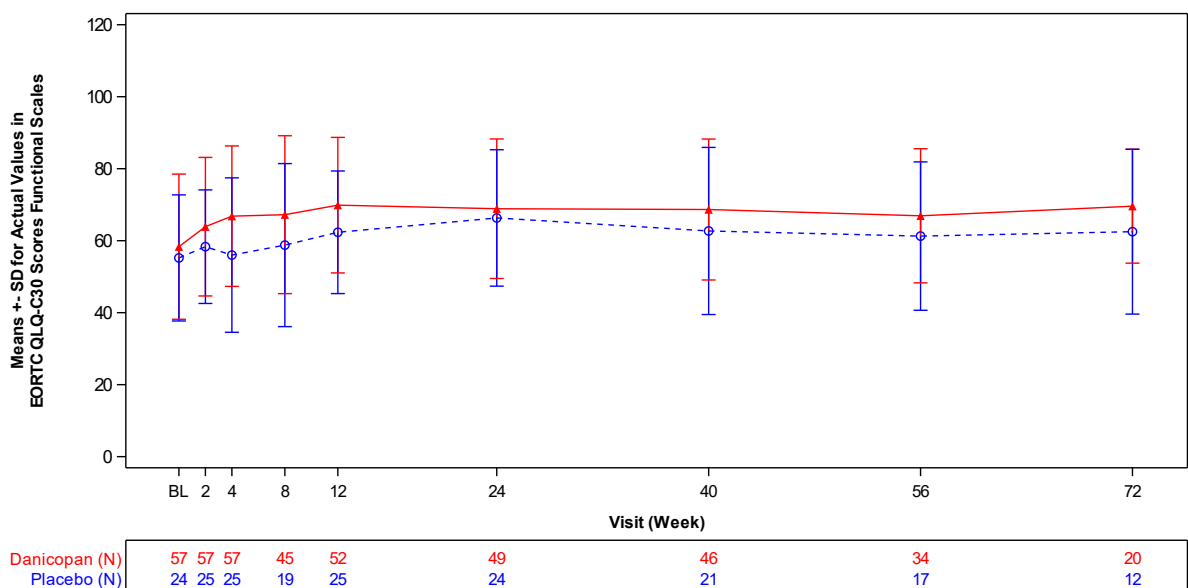


Abbildung 4-34: Darstellung der Scores der Funktionsskala Globaler Gesundheitsstatus bis Woche 72. Nach Ende der Behandlungsphase 1 zu Woche 12 erfolgte der Wechsel von Patientinnen und Patienten, die Placebo + C5-Inhibitor erhielten, zu Danicopan + C5-Inhibitor.

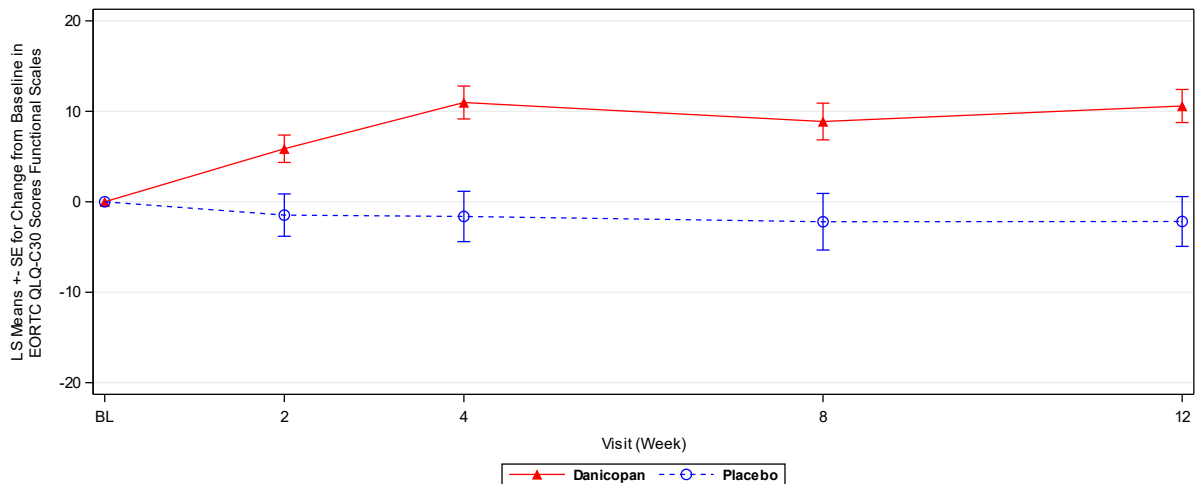


Abbildung 4-35: Mittlere Veränderung der Funktionsskala Körperliche Funktion gegenüber Baseline bis Woche 12 (LS-Mean ± SE) während der kontrollierten Behandlungsphase 1.

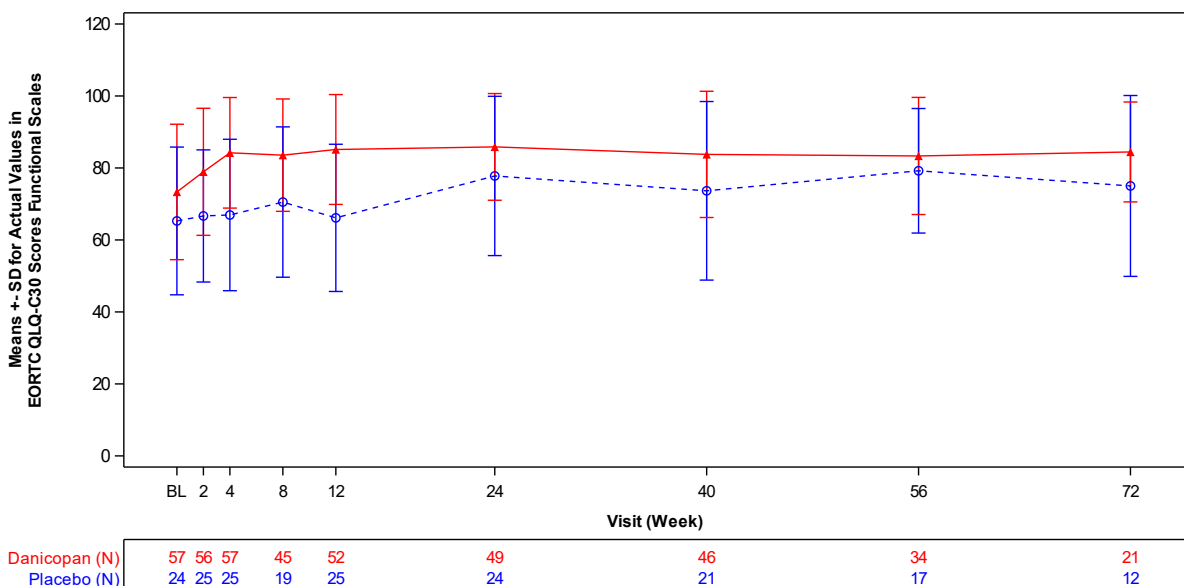


Abbildung 4-36: Darstellung der Scores der Funktionsskala Körperliche Funktion bis Woche 72. Nach Ende der Behandlungsphase 1 zu Woche 12 erfolgte der Wechsel von Patientinnen und Patienten, die Placebo + C5-Inhibitor erhielten, zu Danicopan + C5-Inhibitor.

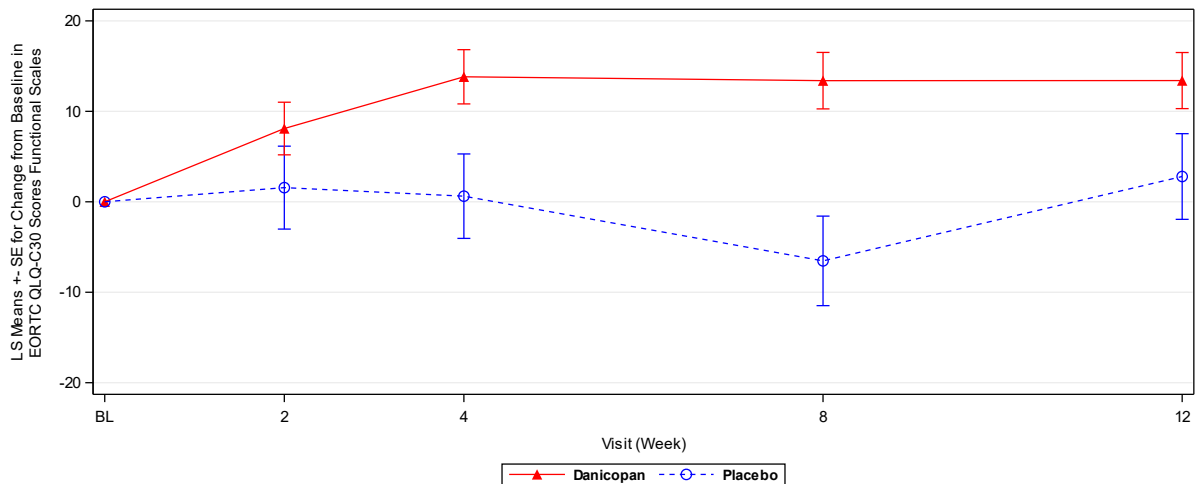


Abbildung 4-37: Mittlere Veränderung der Funktionsskala Rollenfunktion gegenüber Baseline bis Woche 12 (LS-Mean ± SE) während der kontrollierten Behandlungsphase 1.

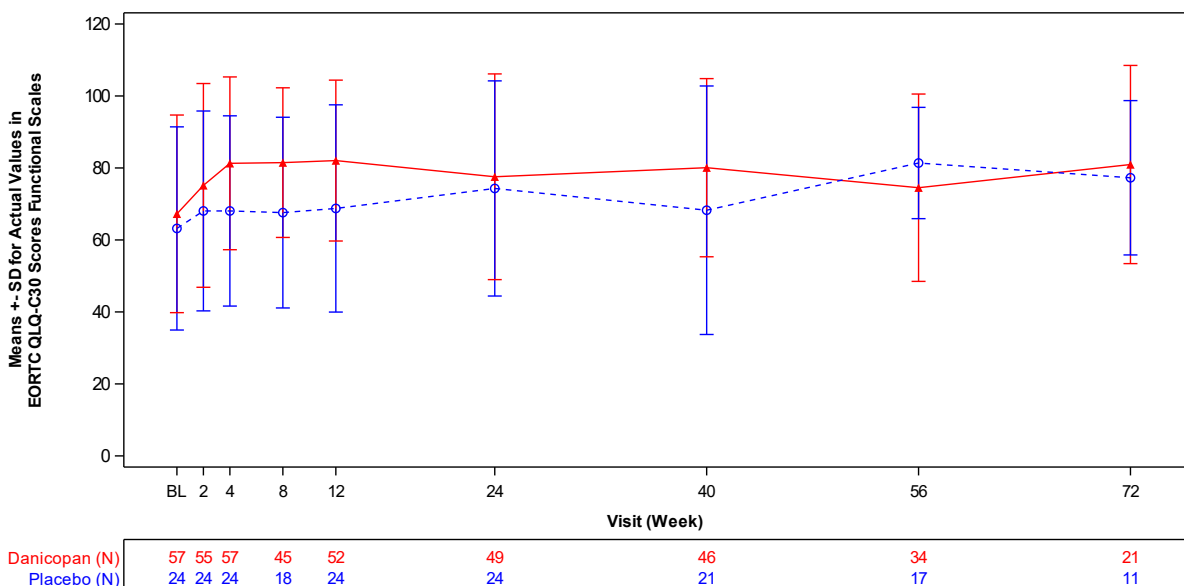


Abbildung 4-38: Darstellung der Scores der Funktionsskala Rollenfunktion bis Woche 72. Nach Ende der Behandlungsphase 1 zu Woche 12 erfolgte der Wechsel von Patientinnen und Patienten, die Placebo + C5-Inhibitor erhielten, zu Danicopan + C5-Inhibitor.

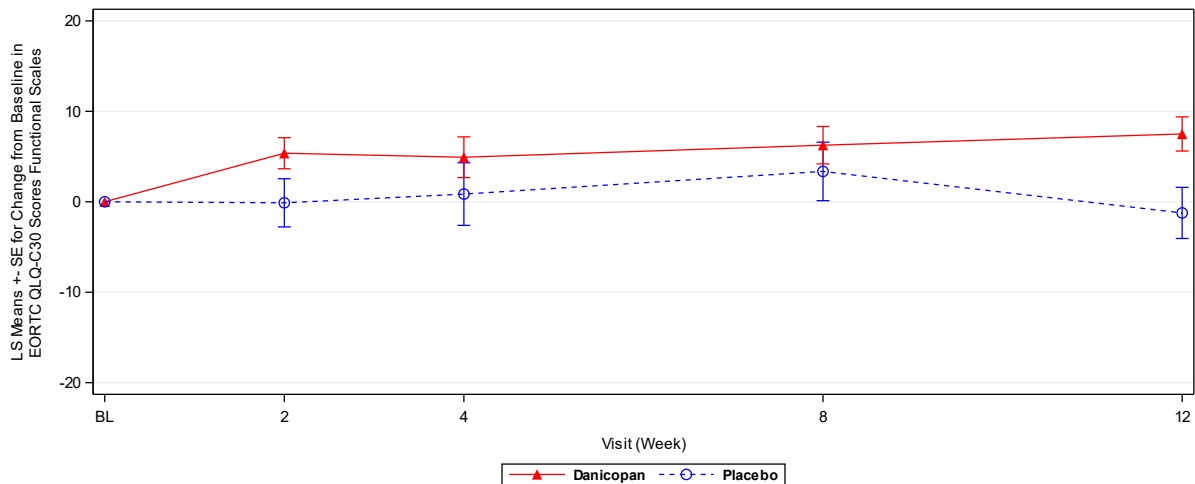


Abbildung 4-39: Mittlere Veränderung der Funktionsskala Emotionale Funktion gegenüber Baseline bis Woche 12 (LS-Mean \pm SE) während der kontrollierten Behandlungsphase 1.

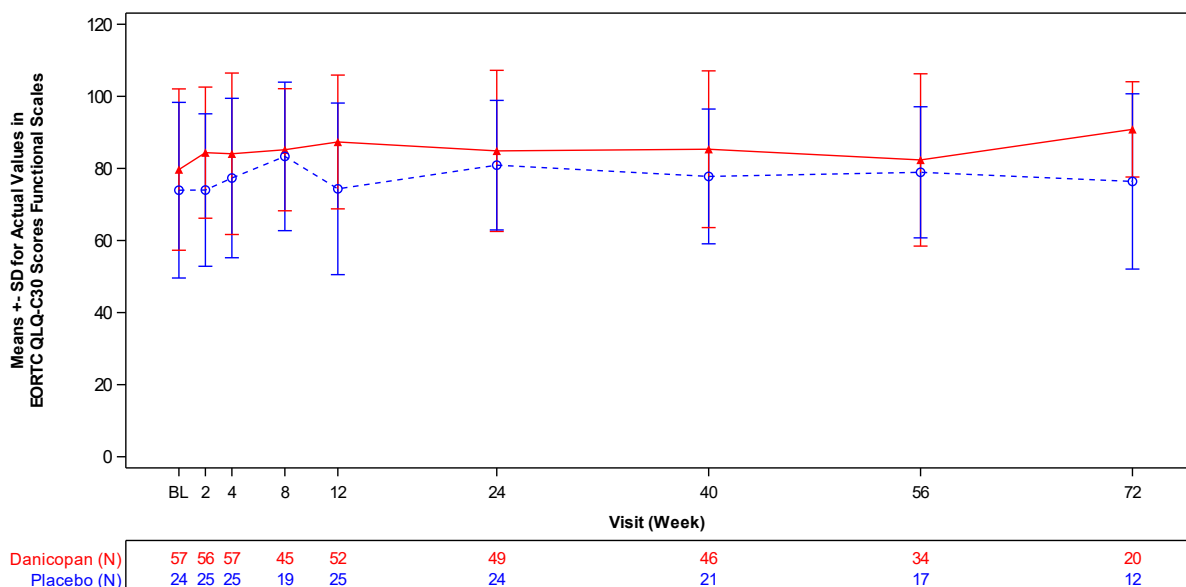


Abbildung 4-40: Darstellung der Scores der Funktionsskala Emotionale Funktion bis Woche 72. Nach Ende der Behandlungsphase 1 zu Woche 12 erfolgte der Wechsel von Patientinnen und Patienten, die Placebo + C5-Inhibitor erhielten, zu Danicopan + C5-Inhibitor.

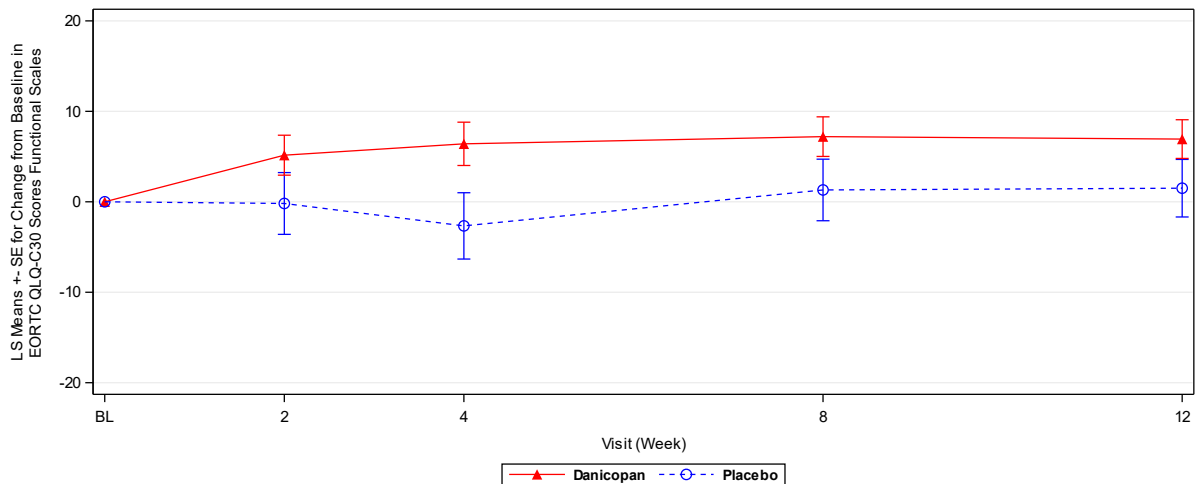


Abbildung 4-41: Mittlere Veränderung der Funktionsskala Kognitive Funktion gegenüber Baseline bis Woche 12 (LS-Mean ± SE) während der kontrollierten Behandlungsphase 1.

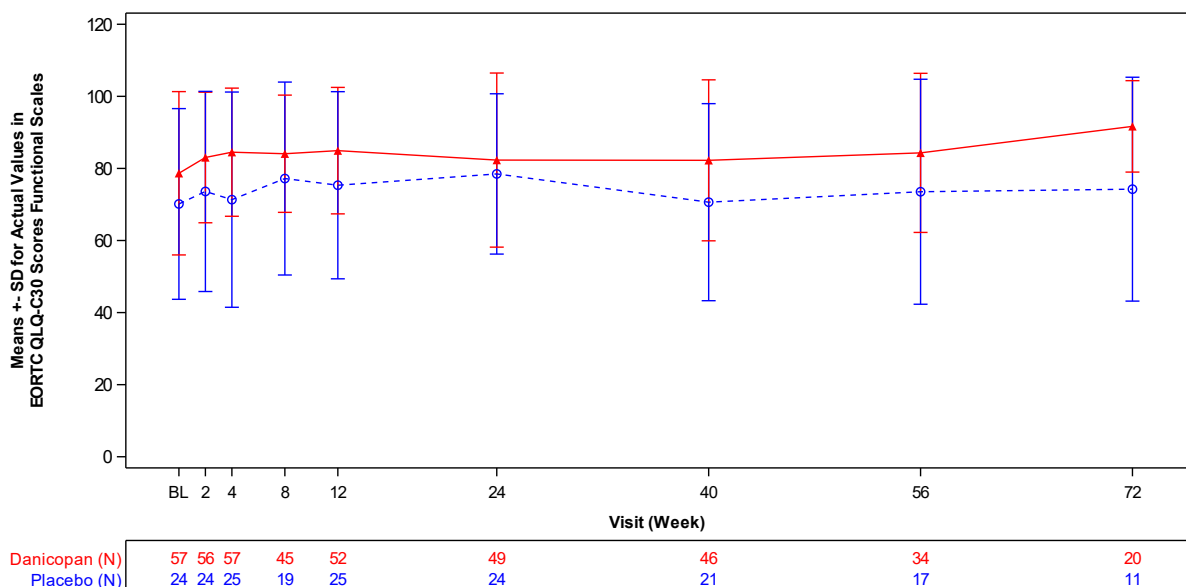


Abbildung 4-42: Darstellung der Scores der Funktionsskala Kognitive Funktion bis Woche 72. Nach Ende der Behandlungsphase 1 zu Woche 12 erfolgte der Wechsel von Patientinnen und Patienten, die Placebo + C5-Inhibitor erhielten, zu Danicopan + C5-Inhibitor.

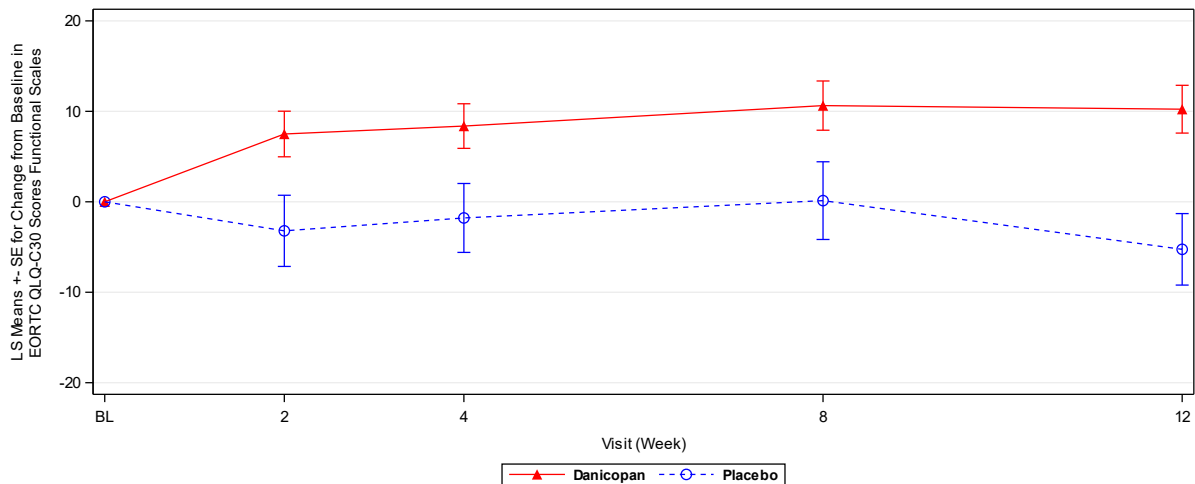


Abbildung 4-43: Mittlere Veränderung der Funktionsskala Soziale Funktion gegenüber Baseline bis Woche 12 (LS-Mean ± SE) während der kontrollierten Behandlungsphase 1.

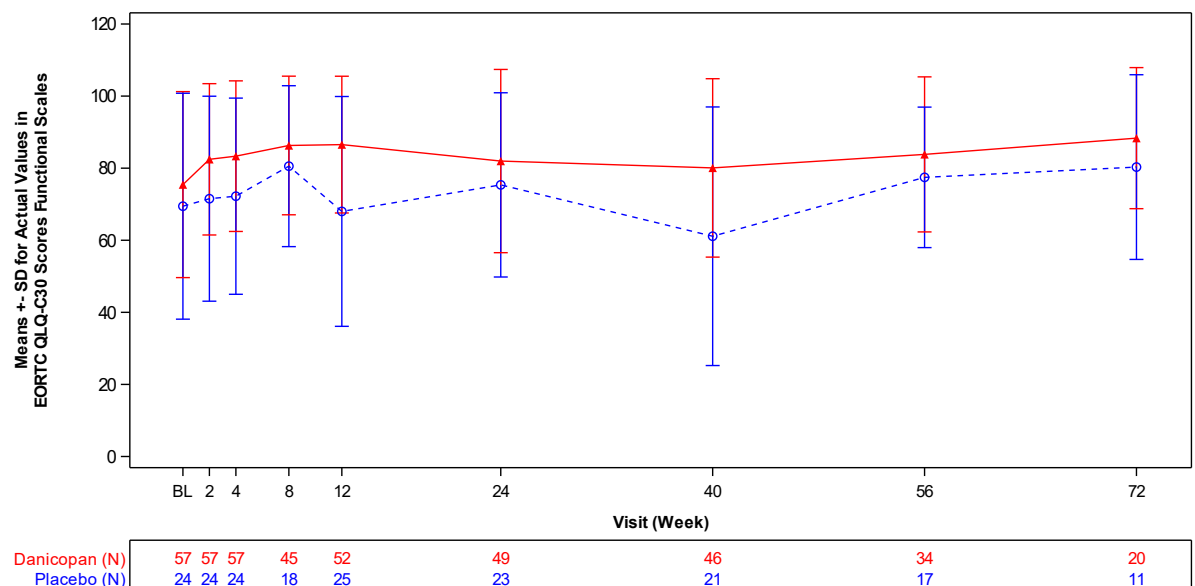


Abbildung 4-44: Darstellung der Scores der Funktionsskala Soziale Funktion bis Woche 72. Nach Ende der Behandlungsphase 1 zu Woche 12 erfolgte der Wechsel von Patientinnen und Patienten, die Placebo + C5-Inhibitor erhielten, zu Danicopan + C5-Inhibitor.

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

Eine Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt, da mit der ALPHA-Studie nur eine relevante Studie vorlag.

Es kann von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

4.3.1.3.1.4 Endpunktkategorie: Sicherheit – RCT**4.3.1.3.1.4.1 Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse – RCT**

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

Tabelle 4-52: Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse“

Studie	Operationalisierung
ALPHA	<p>Es wurden alle unter der Behandlung auftretenden unerwünschten Ereignisse (Treatment emergent adverse events, TEAE) erfasst, die ab dem Zeitpunkt der ersten Dosis Danicopan und bis zu 30 Tage nach Abbruch der Danicopan-Behandlung auftraten.</p> <p>Die Kodierung der unerwünschten Ereignisse (UE) erfolgte gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 25.1 und die Einstufung des Schweregrads anhand der NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0.</p> <p>Die Darstellung der TEAE erfolgt sowohl für die Gesamtraten als auch kategorisiert nach Schweregrad. Folgende Analysen werden dargestellt:</p> <p><u>Jegliche UE</u></p> <p>Der Begriff „unerwünschtes Ereignis“ ist definiert als jedes unerwünschte medizinische Ereignis im Zusammenhang mit der Anwendung eines Arzneimittels bei Patientinnen und Patienten, unabhängig davon, ob es als arzneimittelbezogen angesehen wird oder nicht.</p> <p>Ein TEAE ist definiert als ein unerwünschtes Ereignis, das während der Behandlung auftritt, nachdem es vor der Behandlung nicht aufgetreten ist, oder sich im Vergleich zum Zustand vor der Behandlung verschlechtert.</p> <p><u>Nicht schwere (CTCAE Grad < 3) unerwünschte Ereignisse</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Grad 1 (mild): asymptomatisch oder mild symptomatisch; nur klinische oder diagnostische Beobachtung; Intervention nicht angezeigt • Grad 2 (moderat): minimale, lokale oder nicht-invasive Intervention angezeigt. <p><u>Schwere (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschte Ereignisse</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Grad 3 (schwer oder medizinisch bedeutend): nicht unmittelbar lebensbedrohlich, Hospitalisierung bzw. Verlängerung der Hospitalisierung angezeigt; • Grad 4 (lebensbedrohlich): lebensbedrohliche Folgen; dringende Intervention erforderlich • Grad 5 (Tod): Tod aufgrund eines unerwünschten Ereignisses <p><u>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</u></p> <p>Ein SUE ist jegliches unerwünschte medizinische Ereignis, das bei einer beliebigen Dosis auftritt und mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zum Tod führt • lebensbedrohlich ist • einem Krankenhausaufenthalt oder einer Verlängerung eines bestehenden Krankenhausaufenthaltes erfordert • zu andauernder oder signifikanter Behinderung/Unfähigkeit führt • eine kongenitale Anomalie bzw. einen Geburtsfehler nach sich zieht • ein medizinisch bedeutsames Ereignis oder eine Reaktion ist <p>Ein bereits im Voraus geplanter Krankenhausaufenthalt, eine protokollspezifische Krankenhausaufnahme, Entlastungspflege, Aufnahme zur Behandlung einer (zum Zeitpunkt des Screenings bekannten) Vorerkrankung, die nicht mit dem Auftreten eines neuen UE oder der Verschlimmerung der Vorerkrankung verbunden war oder ambulante Verfahren wurden nicht als SUE erfasst.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p><u>Therapieabbruch aufgrund von UE</u></p> <p>Als Ereignis wurden alle Therapieabbrüche erfasst, die aufgrund eines UE erfolgten.</p> <p><u>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI)</u></p> <p>Folgende unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse wurden erfasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Meningokokken-Infektionen • Erhöhung der Leberenzyme <p><u>Unerwünschte Ereignisse nach SOC/PT</u></p> <p>Die Auswertung der UE nach SOC/PT umfasste diejenigen UE, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten oder bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten, sowie diejenigen SUE und schweren UE, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten oder bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten auftraten. UE, die zum Therapieabbruch führten, wurden auf SOC/PT-Ebene deskriptiv abgebildet.</p> <p><u>Erhebung</u></p> <p>UE wurden ab der ersten Gabe der Studienmedikation bis einschließlich 30 Tage nach der Einnahme der letzten Dosis Danicopan erhoben.</p> <p><u>Patientenrelevanz</u></p> <p>Zusätzliche Angaben zum Endpunkt sowie zur Patientenrelevanz können dem Abschnitt 4.2.5.2 entnommen werden.</p> <p><u>Auswertung</u></p> <p>Die Auswertung erfolgt auf Basis des Safety Analysis Set.</p> <p>Für die Unerwünschten Ereignisse werden zu Woche 12 die folgenden statistischen Maße herangezogen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • n/N (%) • RR inkl. 95 %-KI • OR inkl. 95 %-KI • RD inkl. 95 %-KI • p-Wert <p>Die Berechnung des p-Wertes erfolgte mittels exaktem Test nach Fisher.</p> <p>Die Behandlungsphase 2 (bis Woche 24) und die LTE werden deskriptiv und ergänzend berichtet und sind dem separaten Anhang 4-G zu entnehmen.</p> <p><u>Datenschnitt</u></p> <p>Berücksichtigt wurde der Datenschnitt vom 31.03.2023, zu welchem alle in die Studie randomisierten Patientinnen und Patienten die 24-wöchige Behandlungsphase abgeschlossen hatten.</p>
Quelle: (63-66)	<p>AESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; LS: Least square; LTE: Long-term Extension; MMRM: Mixed Models for Repeated Measures; MW: Mittelwert; n: Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patientinnen und Patienten; NCI: National Cancer Institute; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TEAE: Treatment Emergent Adverse Events; UE: Unerwünschtes Ereignis.</p>

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

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

Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ALPHA	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Studie ALPHA wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Bei der 12-wöchigen TP1 der ALPHA-Studie, die zur Ableitung des medizinischen Zusatznutzens von Danicopan herangezogen wird, handelt es sich um eine randomisierte (2:1), zweiarmige, aktiv-kontrollierte Studienphase. Die Behandlung mit Danicopan bzw. Placebo erfolgte doppelblind jeweils als Zusatztherapie zu Ravulizumab oder Eculizumab für diese 12-wöchige TP1.

Die Klassifizierung der UE, insbesondere der schweren und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse erfolgt zudem anhand von klar definierten Kriterien.

Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ wurde anhand des SAS ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Es ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Faktoren identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ wurde daher insgesamt mit niedrig bewertet (siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F).

Die Daten aus den anschließenden Behandlungsphasen (TP2 und LTE) der ALPHA-Studie sind aufgrund des offenen und nicht-kontrollierten Designs als potenziell hoch verzerrt anzusehen und werden im vorliegenden Dossier ergänzend dargestellt.

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

4.3.1.3.1.4.1.1 Unerwünschte Ereignisse (UE) jeglichen Schweregrades

Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt „Jegliche UE“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS)

Studie	Danicopan + C5-Inhibitor	Placebo + C5-Inhibitor	Danicopan + C5-Inhibitor vs. Placebo + C5-Inhibitor			
ALPHA Datenschnitt: 31. März 2023	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n/N ^a (%) [95 %-KI]		RR ^b [95 %-KI]	OR ^b [95 %-KI]	RD ^b [95 %-KI]	p-Wert ^b
Jegliche UE	43/57 (75,4) [62,2; 85,9]	18/29 (62,1) [42,3; 79,3]	1,22 [0,90; 1,82]	1,88 [0,63; 5,44]	0,13 [-0,07; 0,35]	0,2175
Jegliche UE nach SOC und PT (bei ≥ 10 % der Patientinnen und Patienten)						
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	5 (8,8) [2,9; 19,3]	4 (13,8) [3,9; 31,7]	0,64 [0,16; 2,69]	0,60 [0,12; 3,32]	-0,05 [-0,24; 0,09]	0,4782
<i>Anämie</i>	1 (1,8) [0,0; 9,4]	4 (13,8) [3,9; 31,7]	0,13 [0,01; 0,90]	0,11 [0,00; 1,23]	-0,12 [-0,30; -0,01]	0,0423
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	17 (29,8) [18,4; 43,4]	9 (31,0) [15,3; 50,8]	0,96 [0,49; 2,17]	0,94 [0,33; 2,86]	-0,01 [-0,23; 0,19]	1,0000
<i>Übelkeit</i>	5 (8,8) [2,9; 19,3]	3 (10,3) [2,2; 27,4]	0,85 [0,20; 7,42]	0,83 [0,15; 5,79]	-0,02 [-0,19; 0,11]	1,0000
<i>Diarrhö</i>	4 (7,0) [1,9; 17,0]	3 (10,3) [2,2; 27,4]	0,68 [0,15; 4,93]	0,65 [0,10; 4,82]	-0,03 [-0,21; 0,09]	0,6836
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	6 (10,5) [4,0; 21,5]	6 (20,7) [8,0; 39,7]	0,51 [0,16; 1,63]	0,45 [0,11; 1,90]	-0,10 [-0,30; 0,06]	0,2083
<i>Asthenie</i>	0 [0,0; 6,3]	4 (13,8) [3,9; 31,7]	0,00 [0,00; 0,52]	0,00 [0,00; 0,53]	-0,14 [-0,32; -0,04]	0,0112
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	11 (19,3) [10,0; 31,9]	7 (24,1) [10,3; 43,5]	0,80 [0,34; 2,09]	0,75 [0,23; 2,63]	-0,05 [-0,26; 0,13]	0,5893
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	8 (14,0) [6,3; 25,8]	3 (10,3) [2,2; 27,4]	1,36 [0,41; 7,61]	1,41 [0,30; 8,95]	0,04 [-0,15; 0,18]	0,7433
<i>Kontusion</i>	2 (3,5) [0,4; 12,1]	3 (10,3) [2,2; 27,4]	0,34 [0,03; 2,03]	0,32 [0,03; 2,97]	-0,07 [-0,24; 0,05]	0,3300
Untersuchungen	8 (14,0) [6,3; 25,8]	4 (13,8) [3,9; 31,7]	1,02 [0,32; 6,22]	1,02 [0,24; 5,09]	0,00 [-0,19; 0,15]	1,0000
<i>Aspartatamino-transferase erhöht</i>	2 (3,5) [0,4; 12,1]	3 (10,3) [2,2; 27,4]	0,34 [0,03; 2,03]	0,32 [0,03; 2,97]	-0,07 [-0,24; 0,05]	0,3300

Studie	Danicopan + C5-Inhibitor	Placebo + C5-Inhibitor	Danicopan + C5-Inhibitor vs. Placebo + C5-Inhibitor			
			RR ^b [95 %-KI]	OR ^b [95 %-KI]	RD ^b [95 %-KI]	p- Wert ^b
ALPHA Datenschnitt: 31. März 2023	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n/N^a (%) [95 %-KI]					
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	10 (17,5) [8,7; 29,9]	5 (17,2) [5,8; 35,8]	1,02 [0,39; 3,84]	1,02 [0,28; 4,25]	0,00 [-0,19; 0,17]	1,0000
Erkrankungen des Nervensystems	7 (12,3) [5,1; 23,7]	5 (17,2) [5,8; 35,8]	0,71 [0,24; 2,24]	0,67 [0,16; 2,99]	-0,05 [-0,25; 0,11]	0,5283
<i>Kopfschmerzen</i>	6 (10,5) [4,0; 21,5]	3 (10,3) [2,2; 27,4]	1,02 [0,27; 7,56]	1,02 [0,20; 6,80]	0,00 [-0,18; 0,14]	1,0000
Psychiatrische Erkrankungen	2 (3,5) [0,4; 12,1]	3 (10,3) [2,2; 27,4]	0,34 [0,03; 2,03]	0,32 [0,03; 2,97]	-0,07 [-0,24; 0,05]	0,3300
<i>Schlaflosigkeit</i>	1 (1,8) [0,0; 9,4]	3 (10,3) [2,2; 27,4]	0,17 [0,01; 1,63]	0,15 [0,00; 2,08]	-0,09 [-0,26; 0,02]	0,1093
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	7 (12,3) [5,1; 23,7]	2 (6,9) [0,8; 22,8]	1,78 [0,42; 16,97]	1,89 [0,33; 19,76]	0,05 [-0,11; 0,18]	0,7117
Gefäß- erkrankungen	5 (8,8) [2,9; 19,3]	3 (10,3) [2,2; 27,4]	0,85 [0,20; 7,42]	0,83 [0,15; 5,79]	-0,02 [-0,19; 0,11]	1,0000
C5-Inhibitor: Ravulizumab oder Eculizumab a: Anzahl aller Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer, die in die Studie randomisiert und mindestens eine Dosis der randomisierten Behandlung erhalten haben (SAS). b: Das 95 %-KI basiert auf der Clopper-Pearson Methode und der p-Wert auf dem exakten Test nach Fisher. n: Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patientinnen und Patienten; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAS: Safety Analysis Set; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschtes Ereignis. Quelle: (67).						

Zum Datenschnitt vom 31.03.2023 traten innerhalb der TP1 unter Danicopan bei 75,4 % der Patientinnen und Patienten UE jeglichen Schweregrades auf, im Vergleichsarm traten UE jeglichen Schweregrades bei 62,1 % der Patientinnen und Patienten auf. Der Unterschied zwischen den Armen war dabei nicht statistisch signifikant (RR = 1,22 95 %-KI [0,90; 1,82] p = 0,2175).

UE jeglichen Schweregrades traten in beiden Behandlungsgruppen am häufigsten in Form der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (29,8 % der Patientinnen und Patienten unter Danicopan vs. 31,0 % im Vergleichsarm; RR = 0,96 95 %-KI [0,49; 2,17] p = 1,000) sowie der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (19,3 % der Patientinnen und Patienten unter Danicopan vs. 24,1 % im Vergleichsarm; RR = 0,80 95 %-KI [0,34; 2,09] p = 0,5893) auf. Die drei am häufigsten aufgetretenen SOC umfassten zudem im Danicopan-Arm die SOC

„Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“ (17,5 % unter Danicopan vs. 17,2 % im Vergleichsarm; RR = 1,02 95 %-KI [0,39; 3,84] p = 1,000) bzw. im Vergleichsarm die SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (10,5 % unter Danicopan vs. 20,7 % im Vergleichsarm; RR = 0,51 95 %-KI [0,16; 1,63] p = 0,2083).

Insgesamt traten durch die zusätzliche Gabe von Danicopan zu einem C5-Inhibitor keine Nachteile bei den Nebenwirkungen auf. Die positiven Wirksamkeitseffekte von Danicopan zeigten sich ebenfalls in der Sicherheit mit einem statistisch signifikanten Vorteil bei den PT „Anämie“ (RR = 0,13 95 %-KI [0,01; 0,90] p = 0,0423) und „Asthenie“ (RR = 0,00 95 %-KI [0,00; 0,52] p = 0,0112).

Die meisten der aufgetretenen UE waren in ihrer Ausprägung mild bis moderat. Siehe dazu auch nachfolgende Tabelle 4-55.

Bei Betrachtung der gesamten Behandlungsdauer inkl. LTE traten unter Danicopan bei 96,5 % der Patientinnen und Patienten UE jeglichen Schweregrades auf, im Vergleichsarm bei 92,6 % der Patientinnen und Patienten. Die häufigsten UE jeglichen Schweregrades waren dabei die PT „Fieber“ im Danicopan-Arm (bei 28,1 % der Patientinnen und Patienten unter Danicopan vs. 11,1 % im Vergleichsarm) bzw. „COVID-19“ im Vergleichsarm (bei 24,6 % der Patientinnen und Patienten unter Danicopan vs. 37,0 % im Vergleichsarm, siehe dazu auch den separaten Anhang 4-G).

Durchbruchhämolysen

In der Studie ALPHA waren Durchbruchhämolyse-Ereignisse nicht definiert und wurden nach Ermessen des Prüfarztes erhoben. Bis zu Woche 12 wurden bei 2/49 Patientinnen und Patienten (4 %) und bei 4/80 (5 %) während der TP2 und LTE eine Durchbruchhämolyse durch einen Prüfarzt festgestellt (55). Bei Anwendung der Definition für die Durchbruchhämolyse, welche bereits in Studien zu Ravulizumab und Pegcetacoplan verwendet wurde, ist anzumerken, dass dabei nur eine vom Prüfarzt als Durchbruchhämolyse eingestuftes Ereignis auch einem solchen per Definition entspricht. So trat bei lediglich in einem Fall eine Durchbruchhämolyse auf, was jedoch mit SARS-CoV-2 assoziiert war (LDH-Wert = $2,2 \times \text{ULN}$) (18, 25, 69-71).

4.3.1.3.1.4.1.2 Nicht schwere UE (CTCAE Grad < 3)

Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt „Nicht schwere UE“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS)

Studie	Danicopan + C5-Inhibitor	Placebo + C5-Inhibitor	Danicopan + C5-Inhibitor vs. Placebo + C5-Inhibitor			
			RR ^b [95 %-KI]	OR ^b [95 %-KI]	RD ^b [95 %-KI]	p-Wert ^b
ALPHA Datenschnitt: 31. März 2023	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n/N^a (%) [95 %-KI]					
Nicht schwere UE (CTCAE Grad < 3)	42/57 (73,7) [60,3; 84,5]	18/29 (62,1) [42,3; 79,3]	1,19 [0,87; 1,79]	1,71 [0,58; 4,90]	0,12 [-0,09; 0,33]	0,3234
C5-Inhibitor: Ravulizumab oder Eculizumab a: Anzahl aller Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer, die in die Studie randomisiert und mindestens eine Dosis der randomisierten Behandlung erhalten haben (SAS). b: Das 95 %-KI basiert auf der Clopper-Pearson Methode und der p-Wert auf dem exakten Test nach Fisher. CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; n: Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patientinnen und Patienten; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAS: Safety Analysis Set; UE: Unerwünschtes Ereignis. Quelle: (67).						

Nicht schwere UE (CTCAE Grad < 3) traten unter Danicopan innerhalb der TP1 bei 73,7 % der Patientinnen und Patienten auf, im Vergleichsarm traten nicht schwere UE (CTCAE Grad < 3) bei 62,1 % der Patientinnen und Patienten auf. Der Unterschied zwischen den Armen war dabei nicht statistisch signifikant (RR = 1,19 95 %-KI [0,87; 1,79] p = 0,3234).

4.3.1.3.1.4.1.3 Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)

Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwere UE“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS)

Studie	Danicopan + C5-Inhibitor	Placebo + C5-Inhibitor	Danicopan + C5-Inhibitor vs. Placebo + C5-Inhibitor			
			RR ^b [95 %-KI]	OR ^b [95 %-KI]	RD ^b [95 %-KI]	p-Wert ^b
ALPHA Datenschnitt: 31. März 2023	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n/N^a (%) [95 %-KI]					
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)	10/57 (17,5) [8,7; 29,9]	4/29 (13,8) [3,9; 31,7]	1,27 [0,45; 7,56]	1,33 [0,34; 6,39]	0,04 [-0,15; 0,19]	0,7646
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach SOC und PT (bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten in mindestens einem Studienarm)						
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	2 (3,5) [0,4; 12,1]	3 (10,3) [2,2; 27,4]	0,34 [0,03; 2,03]	0,32 [0,03; 2,97]	-0,07 [-0,24; 0,05]	0,3300
Anämie	1 (1,8) [0,0; 9,4]	2 (6,9) [0,8; 22,8]	0,25 [0,01; 2,78]	0,24 [0,00; 4,91]	-0,05 [-0,21; 0,04]	0,2618
Untersuchungen	6 (10,5) [4,0; 21,5]	0 (0,0; 11,9)	n.b.	n.b.	0,11 [-0,03; 0,22]	0,0926
Aspartataminotransferase erhöht	3 (5,3) [1,1; 14,6]	0 (0,0; 11,9)	n.b.	n.b.	0,05 [-0,08; 0,15]	0,5477
C5-Inhibitor: Ravulizumab oder Eculizumab						
a: Anzahl aller Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer, die in die Studie randomisiert und mindestens eine Dosis der randomisierten Behandlung erhalten haben (SAS).						
b: Das 95 %-KI basiert auf der Clopper-Pearson Methode und der p-Wert auf dem exakten Test nach Fisher.						
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; n: Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patientinnen und Patienten; OR: Odds Ratio; n.b.: Nicht berechenbar; PT: Preferred Term; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAS: Safety Analysis Set; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschtes Ereignis.						
Quelle: (67).						

Zum Datenschnitt vom 31.03.2023 traten innerhalb der TP1 unter Danicopan als Zusatztherapie bei 17,5 % der Patientinnen und Patienten schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) auf, im Vergleichsarm traten schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) bei 13,8 % der Patientinnen und Patienten auf. Der Unterschied zwischen den Armen war dabei nicht statistisch signifikant (RR = 1,27 95 %-KI [0,45; 7,56] p = 0,7646).

Die schweren UE (CTCAE Grad ≥ 3), die bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten in mindestens einem Studienarm auftraten, umfassten in Danicopan-Arm die SOC „Untersuchungen“ (10,5 % unter Danicopan vs. 0,0 % im Vergleichsarm; RR n.b. p = 0,0926) mit dem zugehörigen PT „Aspartataminotransferase erhöht“ (5,3 % unter Danicopan vs. 0,0 % im Vergleichsarm; RR n.b. p = 0,5477). Weiterhin trat bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten in beiden Behandlungsgruppen die SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ (3,5 % unter Danicopan vs. 10,3 % im Vergleichsarm; RR = 0,34 (95 %-KI) [0,03; 2,03]

p = 0,3300) mit dem PT „Anämie“ (1,8 % unter Danicopan vs. 6,9 % im Vergleichsarm; RR [95 %-KI] 0,25 [0,01; 2,78] p = 0,2618) auf.

Insgesamt traten bei den schweren UE (CTCAE Grad ≥ 3) keine signifikanten Nachteile innerhalb der SOC und PT durch die zusätzliche Gabe von Danicopan auf, im Gegenteil, auch hier wurden die positivem Wirksamkeitseffekte mit dem geringeren Anteil an schweren Anämien unter Danicopan als Zusatztherapie beobachtet.

Bei Betrachtung der gesamten Behandlungsdauer inkl. LTE traten im Danicopan-Arm bei 33,3 % der Patientinnen und Patienten schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) auf, im Vergleichsarm bei 37,0 %. Als häufigste schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) traten in beiden Behandlungsgruppen dabei die SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ (bei 10,5 % im Danicopan-Arm vs. 22,5 % im Vergleichsarm) auf sowie im Danicopan-Arm die SOC „Untersuchungen“ (bei 10,5 % im Danicopan-Arm vs. 3,7 % im Vergleichsarm).

4.3.1.3.1.4.1.4 Schwerwiegende UE (SUE)

Tabelle 4-57: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende UE“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS)

Studie	Danicopan + C5-Inhibitor	Placebo + C5-Inhibitor	Danicopan + C5-Inhibitor vs. Placebo + C5-Inhibitor			
			RR ^b [95 %-KI]	OR ^b [95 %-KI]	RD ^b [95 %-KI]	p-Wert ^b
ALPHA Datenschnitt: 31. März 2023	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n/N^a (%) [95 %-KI]					
SUE	3/57 (5,3) [1,1; 14,6]	2/29 (6,9) [0,8; 22,8]	0,76 [0,13; 7,61]	0,75 [0,08; 9,51]	-0,02 [-0,18; 0,10]	1,0000
SUE nach SOC und PT (bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten in mindestens einem Studienarm)						
Es traten keine SUE mit einer Inzidenz von mehr als 5 % in mindestens einem Studienarm auf.						
C5-Inhibitor: Ravulizumab oder Eculizumab a: Anzahl aller Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer, die in die Studie randomisiert und mindestens eine Dosis der randomisierten Behandlung erhalten haben (SAS). b: Das 95 %-KI basiert auf der Clopper-Pearson Methode und der p-Wert auf dem exakten Test nach Fisher. n: Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patientinnen und Patienten; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAS: Safety Analysis Set; SOC: Systemorganklasse; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis. Quelle: (67).						

Zum Datenschnitt vom 13.03.2023 traten innerhalb der TP1 SUE unter Danicopan bei 5,3 % der Patientinnen und Patienten auf, im Vergleichsarm traten SUE bei 6,9 % der Patientinnen und Patienten auf. Der Unterschied zwischen den Armen war dabei nicht statistisch signifikant (RR = 0,76 95 %-KI [0,13; 7,61] p = 1,000). SUE mit einer Inzidenz von mehr als 5 % in mindestens einem Studienarm traten innerhalb der TP1 nicht auf.

Im Danicopan-Arm trat unter den SUE die SOC „Leber- und Gallenerkrankungen“ bei 2 Patienten (3,5 %) vs. keinem Patienten im Vergleichsarm auf. Weitere aufgetretene SUE umfassten bei jeweils einem Patienten (1,8 %) die PT „Pankreatitis“, „COVID-19“ und „Bilirubin im Blut erhöht“. Im Vergleichsarm traten bei jeweils einem Patienten (3,4 %) SUE in Form der PT „Anämie“, „Abdominalschmerz“ sowie bei „Kopfschmerzen“ auf.

Bei Betrachtung der gesamten Behandlungsdauer inkl. LTE traten unter Danicopan bei 15,8 % der Patientinnen und Patienten SUE auf, im Vergleichsarm bei doppelt so vielen Patientinnen und Patienten (29,6 %). Am häufigsten traten dabei in beiden Behandlungsgruppen SUE der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ auf (3 Patientinnen und Patienten [5,3 %] unter Danicopan vs. 4 Patientinnen und Patienten [14,8%] im Vergleichsarm) mit „COVID-19“ als maßgeblicher PT.

4.3.1.3.1.4.1.5 Therapieabbruch aufgrund UE

Tabelle 4-58: Ergebnisse für den Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund UE“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SAS

Studie	Danicopan + C5-Inhibitor	Placebo + C5-Inhibitor	Danicopan + C5-Inhibitor vs. Placebo + C5-Inhibitor			
			RR ^b [95 %-KI]	OR ^b [95 %-KI]	RD ^b [95 %-KI]	p-Wert ^b
ALPHA Datenschnitt: 31. März 2023	Patienten mit Ereignis n/N^a (%) [95 %-KI]					
Therapieabbruch aufgrund UE	3/57 (5,3) [1,1; 14,6]	1/29 (3,4) [0,1; 17,8]	1,53 [0,16; 39,19]	1,56 [0,12; 84,54]	0,02 [-0,13; 0,12]	1,0000
C5-Inhibitor: Ravulizumab oder Eculizumab						
a: Anzahl aller Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer, die in die Studie randomisiert und mindestens eine Dosis der randomisierten Behandlung erhalten haben (SAS).						
b: Das 95 %-KI basiert auf der Clopper-Pearson Methode und der p-Wert auf dem exakten Test nach Fisher.						
n: Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patientinnen und Patienten; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAS: Safety Analysis Set; UE: Unerwünschtes Ereignis.						
Quelle: (67).						

Tabelle 4-59: Ergebnisse für Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund UE nach SOC und PT“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS)

Studie	Danicopan + C5-Inhibitor	Placebo + C5-Inhibitor
ALPHA Datenschnitt: 31. März 2023	Anzahl Patientinnen und Patienten n/N^a (%)	
Abbruch der Studienmedikation aufgrund UE nach SOC und PT		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1 (1,8)	0
<i>Pankreatitis</i>	1 (1,8)	0
Untersuchungen	3 (5,3)	1 (3,4)
<i>Alaninaminotransferase erhöht</i>	1 (1,8)	0
<i>Aspartataminotransferase erhöht</i>	1 (1,8)	1 (3,4)
<i>Bilirubin im Blut erhöht</i>	1 (1,8)	0
<i>Leberenzyme erhöht</i>	1 (1,8)	0
C5-Inhibitor: Ravulizumab oder Eculizumab		
a: Anzahl aller Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer, die in die Studie randomisiert und mindestens eine Dosis der randomisierten Behandlung erhalten haben (SAS).		
n: Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patientinnen und Patienten; PT: Preferred Term; SAS: Safety Analysis Set; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschtes Ereignis.		
Quelle: (67).		

Zum Datenschnitt vom 31.03.2023 brachen innerhalb der TP1 5,3 % der Patientinnen und Patienten unter Danicopan die Therapie aufgrund UE ab, im Vergleichsarm erfolgte bei 3,4 % der Patientinnen und Patienten ein Therapieabbruch aufgrund UE. Der Unterschied zwischen den Armen war dabei nicht statistisch signifikant (RR = 1,53 95 %-KI [0,16; 39,19] p = 1,000).

Der häufigste Grund für einen Therapieabbruch umfasste in beiden Behandlungsgruppen die SOC „Untersuchungen“, welcher im Zusammenhang mit erhöhten Laborparametern steht. (3 Patientinnen und Patienten [5,3 %] unter Danicopan vs. 1 Patient [3,4%] im Vergleichsarm). Dabei konnte jedoch keine Häufung eines bestimmten erhöhten Laborparameters beobachtet werden

Bei Betrachtung der gesamten Behandlungsdauer inkl. LTE kam es nicht zu weiteren Therapieabbrüchen aufgrund UE im Danicopan-Arm (5,3 % der Patientinnen und Patienten), im Vergleichsarm brach ein zusätzlicher Patient die Therapie aufgrund eines UE ab (7,4 % der Patientinnen und Patienten).

4.3.1.3.1.4.1.6 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI)

Tabelle 4-60: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS)

Studie	Danicopan + C5-Inhibitor	Placebo + C5-Inhibitor	Danicopan + C5-Inhibitor vs. Placebo + C5-Inhibitor			
			RR ^b [95 %-KI]	OR ^b [95 %-KI]	RD ^b [95 %-KI]	p-Wert ^b
ALPHA Datenschnitt: 31. März 2023	Anzahl Patientinnen und Patienten n/N^a (%) [95 %-KI]					
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Meningokokken-Infektionen						
Jegliche AESI	0/57 (0)	0/29 (0)	n.b.			
Nicht-schwere AESI (CTCAE Grad < 3)	0/57 (0)	0/29 (0)	n.b.			
Schwere AESI (CTCAE Grad ≥ 3)	0/57 (0)	0/29 (0)	n.b.			
Schwerwiegende AESI	0/57 (0)	0/29 (0)	n.b.			
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Leberenzyme erhöht						
Jegliche AESI	8/57 (14,0) [6,3; 25,8]	3/29 (10,3) [2,2; 27,4]	1,36 [0,41; 7,61]	1,41 [0,30; 8,95]	0,04 [-0,15; 0,18]	0,7433
Nicht-schwere AESI (CTCAE Grad < 3)	6/57 (10,5) [4,0; 21,5]	3/29 (10,3) [2,2; 27,4]	1,02 [0,27; 7,56]	1,02 [0,20; 6,80]	0,00 [-0,18; 0,14]	1,0000
Schwere AESI (CTCAE Grad ≥ 3)	4/57 (7,0) [1,9; 17,0]	0/29 (0,00) [0,0; 11,9]	n.d.	n.d.	0,07 [-0,06; 0,17]	0,2953
Schwerwiegende AESI	1/57 (1,8) [0,0; 9,4]	0/29 (0,00) [0,0; 11,9]	n.d.	n.d.	0,02 [-0,11; 0,10]	1,0000
C5-Inhibitor: Ravulizumab oder Eculizumab						
a: Anzahl aller Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer, die in die Studie randomisiert und mindestens eine Dosis der randomisierten Behandlung erhalten haben (SAS).						
b: Das 95 %-KI basiert auf der Clopper-Pearson Methode und der p-Wert auf dem exakten Test nach Fisher.						
AESI: UE von besonderem Interesse; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; n: Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patientinnen und Patienten; n.b.: Nicht berechenbar; n.d.: Nicht durchgeführt; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAS: Safety Analysis Set; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis.						
Quelle: (67).						

Das unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse (AESI) „Meningokokken-Infektionen“ trat innerhalb der TP1 sowohl unter Danicopan als Zusatztherapie als auch im Vergleichsarm bei keinem Patienten auf.

Das AESI „Leberenzyme erhöht“ (jegliche AESI) trat innerhalb der TP1 bei 14,0 % der Patientinnen und Patienten unter Danicopan als Zusatztherapie auf sowie bei 10,3 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm. Der Unterschied zwischen den Armen war nicht statistisch signifikant (RR = 1,36 95 %-KI [0,41; 7,61] p = 0,7433). Bei einem Patienten unter Danicopan (1,8 %) trat das AESI „Leberenzyme erhöht“ in Form eines SUE auf.

Bei Betrachtung der gesamten Behandlungsdauer inkl. LTE traten ebenfalls keine Meningokokken-Infektionen auf. Das AESI „Leberenzyme erhöht“ jeglichen Schweregrades trat bei 17,5 % der Patientinnen und Patienten unter Danicopan sowie bei 14,8 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm bei Betrachtung der gesamten Behandlungsdauer auf. Es traten keine zusätzlichen schwerwiegenden bzw. schweren AESI „Leberenzyme erhöht“ auf.

Zusammenfassung der unerwünschten Ereignisse

Insgesamt zeigte Danicopan als Zusatztherapie zu einem C5-Inhibitor gegenüber der alleinigen Therapie mit einem C5-Inhibitor in der Studie ALPHA (Datenschnitt 31. März 2023) innerhalb der TP1 ein gut verträgliches Nebenwirkungsprofil. Die meisten der aufgetretenen UE waren in ihrer Ausprägung mild bis moderat. Trotz der zusätzlichen Gabe von Danicopan zu einem C5-Inhibitor konnten weder für UE jeglichen Grades noch für schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) oder SUE signifikante Nachteile für Patientinnen und Patienten unter Danicopan festgestellt werden. Insgesamt brachen nur wenige Patientinnen und Patienten (n = 3) die Therapie mit Danicopan ab, auch hier bestand kein signifikanter Unterschied zum Vergleichsarm. Auch bei Betrachtung der gesamten Behandlungsdauer inkl. LTE brachen nicht mehr Patientinnen und Patienten unter Danicopan die Therapie aufgrund UE ab als innerhalb der TP1.

Die positiven Wirksamkeitseffekte von Danicopan zeigten sich ebenfalls im Sicherheitsprofil durch das signifikant seltener Auftreten der PT „Anämie“ und „Asthenie“. Weiterhin trat kein relevantes Ereignis einer Durchbruchhämolyse durch die Behandlung mit Danicopan auf. AESI in Form von Meningokokken-Infektionen wurden über den gesamten Studienverlauf bei keinem Patienten beobachtet. Für das AESI „Leberenzyme erhöht“ zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Insgesamt wirkt sich die zusätzliche Gabe von Danicopan nicht nachteilig für die Sicherheit der Patientinnen und Patienten gegenüber der alleinigen Therapie mit einem C5-Inhibitor im Vergleichsarm aus, Danicopan ist gut verträglich.

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

Eine Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt, da mit der Studie ALPHA nur eine relevante Studie vorlag.

Es kann von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

4.3.1.3.1.4.2 Endpunkt: Hospitalisierung – RCT

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

Tabelle 4-61: Operationalisierung des Endpunkts „Hospitalisierung“

Studie	Operationalisierung
ALPHA	<p>Der Endpunkt „Hospitalisierung“ wurde anhand des Fragebogens zur Inanspruchnahme von Gesundheitsressourcen (HRU, Healthcare Resource Utilization) operationalisiert. Der Prüfarzt oder die beauftragte Person dokumentierte im Studienzeitraum für jede Studienteilnehmerin und jeden Studienteilnehmer folgende Parameter <u>innerhalb der letzten 4 Wochen</u>:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Wie oft haben Sie einen medizinischen Leistungserbringer für die Behandlung der PNH aufgesucht? 2) Wie oft wurden Sie in eine Notaufnahme zur Behandlung der PNH eingeliefert? 3) Wie oft wurden Sie in ein Krankenhaus zur Behandlung der PNH aufgenommen? 4) Wie oft war der Urin dunkel gefärbt? 5) Wie oft blieben Sie der Arbeit aufgrund von Symptomen der PNH fern? <p>Zur Beurteilung der Hospitalisierung aufgrund der PNH werden die Frage 2) und 3) verwendet.</p> <p><u>Erhebung</u></p> <p>Die HRU wurde an Tag 1 sowie zu Woche 12 während der Behandlungsphase 1, zu Woche 24 während der Behandlungsphase 2, zu Woche 40, 56, 72, 88 und 104 während der LTE erhoben.</p> <p><u>Patientenrelevanz</u></p> <p>Zusätzliche Angaben zum Endpunkt sowie zur Patientenrelevanz können dem Abschnitt 4.2.5.2 entnommen werden.</p> <p><u>Auswertung</u></p> <p>Die Auswertung erfolgt auf Basis des modifizierten Full Analysis Set.</p> <p>Für die Analyse des dichotomen Endpunkts „Hospitalisierung“ zu Woche 12 werden die folgenden jeweiligen statistischen Maße für Frage 2) und Frage 3) herangezogen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • n/N (%) • RR inkl. 95 %-KI • OR inkl. 95 %-KI • RD inkl. 95 %-KI • p-Wert <p>Die Berechnung des p-Wertes erfolgte mittels exaktem Test nach Fischer.</p> <p>Die Anzahl der Hospitalisierungsereignisse vier Wochen vor Behandlungsbeginn, vier Wochen vor Woche 12 sowie in den durch den Fragebogen abgedeckten Zeiträume des gesamten Studienverlauf werden deskriptiv berichtet und sind dem separaten Anhang 4-G zu entnehmen.</p> <p><u>Datenschnitt</u></p> <p>Berücksichtigt wurde der Datenschnitt vom 31.03.2023, zu welchem alle in die Studie randomisierten Patientinnen und Patienten die 24-wöchige Behandlungsphase abgeschlossen hatten.</p>
<p>Quelle: (63-66)</p> <p>HRU: Healthcare Resource Utilization; LTE: Long-term Extension; PNH: Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko.</p>	

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

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

Tabelle 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Hospitalisierung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ALPHA	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Studie ALPHA wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Bei der 12-wöchigen TP1 der ALPHA-Studie, die zur Ableitung des medizinischen Zusatznutzens von Danicopan herangezogen wird, handelt es sich um eine randomisierte (2:1), zweiarmige, aktiv-kontrollierte Studienphase. Die Behandlung mit Danicopan bzw. Placebo erfolgte doppelblind jeweils als Zusatztherapie zu Ravulizumab oder Eculizumab für diese 12-wöchige TP1.

Der Endpunkt „Hospitalisierung“ wurde anhand des mFAS ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Es ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Faktoren identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Hospitalisierung“ wurde daher insgesamt mit niedrig bewertet (siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F).

Die Daten aus den anschließenden Behandlungsphasen (TP2 und LTE) der ALPHA-Studie sind aufgrund des offenen und nichtkontrollierten Designs als potenziell hoch verzerrt anzusehen und werden im vorliegenden Dossier ergänzend dargestellt.

Tabelle 4-63: Rücklaufquoten für den Fragebogen „HRU“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Danicopan + C5-Inhibitor N = 57		Placebo + C5-Inhibitor N = 26	
	Erwartete Antworten	Patientinnen und Patienten mit ausgefüllter Frage 5 und/oder 6 (%)	Erwartete Antworten	Patientinnen und Patienten mit ausgefüllter Frage 5 und/oder 6 (%)
ALPHA Datenschnitt: 31. März 2023				
HRU-Fragebogen				
Baseline	57	50 (87,7)	26	22 (84,6)
Woche 12	55	50 (90,9)	25	23 (92,0)
Woche 24	55	44 (80,0)	24	22 (91,7)
Woche 40	46	38 (82,6)	22	21 (95,5)
Woche 56	36	28 (77,8)	18	16 (88,9)
Woche 72	21	16 (76,2)	12	10 (83,3)
Woche 88	14	13 (92,9)	8	6 (75,0)
Woche 104	4	4 (100)	2	1 (50,0)
C5-Inhibitor: Ravulizumab oder Eculizumab HRU: Healthcare Resource Utilization; N: Anzahl Patientinnen und Patienten. Quelle: (67).				

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

Tabelle 4-64: Ergebnisse für den Endpunkt „Hospitalisierung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mFAS)

Studie	Danicopan + C5-Inhibitor N =57 ^a	Placebo + C5-Inhibitor N =26 ^a	Danicopan + C5-Inhibitor vs. Placebo + C5-Inhibitor		
ALPHA Datenschnitt: 31. März 2023	Anzahl Patienten mit Notaufnahmebesuche bzw. Krankenhausaufnahmen n (%)		RR ^b [95 %-KI] p-Wert	OR ^b [95 %-KI]	RD ^b [95 %-KI]
Patienten mit Aufnahme in ein Krankenhaus zur Behandlung der PNH					
Woche 8 bis Woche 12	1 (1,8)	3 (11,5)	0,15 [0,01; 1,46] 0,0888	0,14 [0,0; 1,85]	-0,10 [-0,28; 0,01]
Patienten mit Einlieferung in die Notaufnahme zur Behandlung der PNH					
Woche 8 bis Woche 12	0	0	n.b.	n.b.	n.b.
C5-Inhibitor: Ravulizumab oder Eculizumab a: Anzahl der auswertbaren Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer des mFAS, bei denen die Daten nach Tag 1 und zu mindestens einem Zeitpunkt nach Tag 1 auswertbar waren. b: Das 95 %-KI basiert auf der Clopper-Pearson Methode und der p-Wert auf dem exakten Test nach Fisher. mFAS: modified Full Analysis Set; n: Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patientinnen und Patienten; n.b.: Nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko. Quelle: (67).					

Zwischen Woche 8 und 12 kam es im Danicopan-Arm bei einem Patienten und im Placebo-Arm bei drei Patientinnen und Patienten zu einer Aufnahme ins Krankenhaus (RR = 0,15, 95 %-KI [0,01; 1,46], p-Wert = 0,0888). Keiner der Patientinnen und Patienten wurde in diesem Zeitraum in die Notaufnahme eingeliefert. Im Danicopan-Arm wurden dabei insgesamt drei Krankenhausaufnahmen aufgrund von PNH dokumentiert, im Vergleichsarm fünf.

Zum Datenschnitt 31.03.2023 wurden im gesamten Studienverlauf für die Patientinnen und Patienten im Danicopan-Arm insgesamt sechs und im Placebo-Arm zehn Krankenhausaufnahmen aufgrund der PNH sowie insgesamt zwei bzw. keine Notaufnahmebesuche erfasst. Vor Studienbeginn waren für die Patientinnen und Patienten im Danicopan-Arm sechs und im Vergleichsarm fünf Krankenhausaufnahmen aufgrund PNH sowie vier bzw. zwei Notaufnahmebesuche erfasst.

Ab Studienbeginn konnten sowohl die Notaufnahmebesuche als auch die Krankenhausaufenthalte, die vor Studienbeginn dokumentiert wurden, deutlich reduziert werden. Insgesamt wurden über den gesamten Studienverlauf bis zum Datenschnitt 31.03.2023 sehr wenige Krankenhausaufenthalte und Notaufnahmebesuche dokumentiert, was für eine gute Kontrolle der Erkrankung unter Danicopan als Zusatztherapie sowie für das verträgliche Nebenwirkungsprofil von Danicopan spricht.

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

Eine Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt, da mit der Studie ALPHA nur eine relevante Studie vorlag.

Es kann von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.¹⁶

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

¹⁶ unbesetzt

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

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

Tabelle 4-65 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen in der Studie ALPHA

Endpunkt ALPHA (ALXN2040-PNH-301)	Alter	Geschlecht	Geografische Region	Transfusionsanamnese im Zeitraum von 6 Monaten vor Screening	Hämoglobinwert zum Zeitpunkt des Screenings	C5-Inhibitor Hintergrundtherapie	Ethnizität	Patientinnen und Patienten aus Japan
Mortalität								
<i>Gesamtmortalität</i>	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Morbidität								
<i>Hämoglobinwert-assoziierte Endpunkte</i>								
Veränderung des Hämoglobinwertes gegenüber Baseline	●	●	○	●	●	●	●	●
Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem Anstieg des Hämoglobinwertes von ≥ 2 g/dl ohne Transfusionen	●	●	○	●	●	●	●	○
Anteil der Patientinnen und Patienten mit Hämoglobin-Normalisierung	○	○	○	○	○	○	○	○
<i>Transfusionsvermeidung und -bedarf</i>								
Transfusionsvermeidung	●	●	○	●	●	●	●	○
Veränderung der Anzahl der transfundierten Erythrozyteneinheiten und der Transfusionsfälle	○	○	○	○	○	○	○	○
<i>Veränderung des LDH-Wertes</i>	○	○	○	○	○	○	○	○
<i>Veränderung der absoluten Retikulozytenzahl</i>	●	●	○	●	●	●	●	○

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

Endpunkt ALPHA (ALXN2040-PNH-301)	Alter	Geschlecht	Geografische Region	Transfusionsanamnese im Zeitraum von 6 Monaten vor Screening	Hämoglobinwert zum Zeitpunkt des Screenings	C5-Inhibitor Hintergrundtherapie	Ethnizität	Patientinnen und Patienten aus Japan
<i>FACIT-Fatigue-Skala</i>								
Veränderung des FACIT-Fatigue-Scores gegenüber Baseline	●	●	○	●	●	●	●	○
Verbesserung des FACIT-Fatigue-Scores um eine MCID von ≥ 15 Punkten	○	○	○	○	○	○	○	○
<i>Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30</i>	○	○	○	○	○	○	○	○
<i>Allgemeiner Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS</i>	○	○	○	○	○	○	○	○
<i>WPAI:ANS</i>	○	○	○	○	○	○	○	○
<i>Hospitalisierung</i>	○	○	○	○	○	○	○	○
Gesundheitsbezogene Lebensqualität								
<i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30</i>	○	○	○	○	○	○	○	○
Sicherheit								
<i>Unerwünschte Ereignisse (UE)</i>	○	○	○	○	○	○	n.d.	n.d.
<p>●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life Questionnaire-Core 30 Scale; EQ-5D VAS: European Quality of Life Five-Domain Visual Analogue Scale; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; LDH: Laktatdehydrogenase; MCID: Minimal clinically important difference; n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt; UE: Unerwünschtes Ereignis; WPAI:ANS: Work Productivity and Activity Impairment:Anemic Symptoms.</p>								

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

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-66 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-66: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für Studie ALPHA

Endpunkt ALPHA (ALXN2040-PNH-301)	Alter	Geschlecht	Geografische Region	Transfusionsanamnese im Zeitraum von 6 Monaten vor Screening	Hämoglobinwert zum Zeitpunkt des Screenings	C5-Inhibitor Hintergrundtherapie	Ethnizität	Patientinnen und Patienten aus Japan
Mortalität								
Gesamtmortalität	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Morbidität								
<i>Hämoglobinwert-assoziierte Endpunkte</i>								
Veränderung des Hämoglobinwertes gegenüber Baseline	0,4778	0,5048	0,4840	0,3725	0,1488	0,9606	0,7531	0,1925
Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem Anstieg des Hämoglobinwertes von ≥ 2 g/dl ohne Transfusionen	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Anteil der Patientinnen und Patienten mit Hämoglobin-Normalisierung	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.

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

Endpunkt ALPHA (ALXN2040-PNH-301)	Alter	Geschlecht	Geografische Region	Transfusionsanamnese im Zeitraum von 6 Monaten vor Screening	Hämoglobinwert zum Zeitpunkt des Screenings	C5-Inhibitor Hintergrundtherapie	Ethnizität	Patientinnen und Patienten aus Japan
<i>Transfusionsvermeidung und -bedarf</i>								
Transfusionsvermeidung	0,6245	0,9442	0,0783	0,7508	0,0547	0,2077	0,2527	0,9613
Veränderung der Anzahl der transfundierten Erythrozyteneinheiten	0,9475	0,3129	0,0856	0,1401	0,5684	0,1472	0,1057	0,4609
Veränderung der Anzahl der Transfusionsfälle	0,5035	0,5441	0,0933	0,5839	0,4509	0,3152	0,2206	0,6215
Veränderung des LDH-Wertes	0,2585	0,4751	0,1932	0,3952	0,4654	0,6005	0,2996	0,3914
Veränderung der absoluten Retikulozytenzahl	0,1217	0,0378	0,2397	0,0565	0,3768	0,8813	0,1132	0,0710
<i>FACIT-Fatigue-Skala</i>								
Veränderung des FACIT-Fatigue-Scores gegenüber Baseline	0,6946	0,3170	0,3152	0,0449	0,7590	0,8296	0,0477	0,9101
<i>Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30</i>								
Fatigue	0,6429	0,2249	0,0717	0,6736	0,2221	0,2062	0,0025	0,2011
Übelkeit und Erbrechen	0,4973	0,6362	0,7822	0,8837	0,3696	0,6137	0,4646	0,9271
Schmerzen	0,5128	0,6060	0,2947	0,2984	0,2331	0,3702	0,0132	0,8608
Dyspnoe	0,7954	0,2263	0,1885	0,0726	0,0628	0,4047	0,0460	0,7837
Schlaflosigkeit	0,2573	0,0412	0,9151	0,2948	0,6909	0,5539	0,0433	0,4848

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

Endpunkt ALPHA (ALXN2040-PNH-301)	Alter	Geschlecht	Geografische Region	Transfusionsanamnese im Zeitraum von 6 Monaten vor Screening	Hämoglobinwert zum Zeitpunkt des Screenings	C5-Inhibitor Hintergrundtherapie	Ethnizität	Patientinnen und Patienten aus Japan
Appetitverlust	0,6095	0,3579	0,8330	0,6242	0,7097	0,8056	0,5734	0,9358
Obstipation	0,2636	0,0497	0,8540	0,9985	0,3283	0,0633	0,3812	0,3765
Diarrhö	0,0107	0,1758	0,5502	0,7147	0,8053	0,7014	0,1260	0,1502
Finanzielle Schwierigkeiten	0,1347	0,0257	0,6700	0,0685	0,1108	0,9024	0,0018	0,4770
<i>Allgemeiner Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS</i>	0,6172	0,0734	0,0495	0,5080	0,4760	0,5736	0,1046	0,2767
<i>WPAI:ANS</i>	0,4452	0,5905	0,7314	0,4749	0,5241	0,5302	0,9990	0,8868
<i>Hospitalisierung</i>	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.d.	n.d.	n.d.
<i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30</i>								
Globaler Gesundheitsstatus	0,5831	0,2930	0,0098	0,8624	0,8687	0,9796	0,0922	0,6538
Körperliche Funktion	0,5872	0,8569	0,1084	0,0463	0,1363	0,7882	0,0051	0,6088
Rollenfunktion	0,3720	0,4935	0,5543	0,0390	0,0631	0,1719	0,4961	0,9111
Emotionale Funktion	0,6120	0,1651	0,4350	0,4194	0,6086	0,6034	0,7549	0,7150
Kognitive Funktion	0,3871	0,2898	0,1782	0,7012	0,1679	0,4632	0,0014	0,8684
Soziale Funktion	0,8607	0,0726	0,0221	0,2259	0,1592	0,7021	0,0002	0,4271

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

Endpunkt ALPHA (ALXN2040-PNH-301)	Alter	Geschlecht	Geografische Region	Transfusionsanamnese im Zeitraum von 6 Monaten vor Screening	Hämoglobinwert zum Zeitpunkt des Screenings	C5-Inhibitor Hintergrundtherapie	Ethnizität	Patientinnen und Patienten aus Japan
Sicherheit								
Jegliche unerwünschten Ereignisse (UE)	0,8960	0,0031	0,2114	0,0789	0,2363	0,4935	n.d.	n.d.
Nicht schwere UE	0,8007	0,0019	0,3363	0,0511	0,2997	0,7664	n.d.	n.d.
Schwere UE	0,5872	0,1826	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.d.	n.d.
Schwerwiegende UE	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.d.	n.d.
Therapieabbruch aufgrund UE	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI)								
Meningokokken-Infektionen	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.d.	n.d.
Leberenzyme erhöht	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.d.	n.d.
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. AESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life Questionnaire-Core 30 Scale; EQ-5D VAS: European Quality of Life Five-Domain Visual Analogue Scale; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; LDH: Laktatdehydrogenase; MCID: Minimal clinically important difference; n.b.: nicht berechnet aufgrund zu geringer Patienten- bzw. Ereigniszahl; n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt; UE: Unerwünschtes Ereignis; WPAI:ANS: Work Productivity and Activity Impairment:Anemic Symptoms								

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

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

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

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

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

Tabelle 4-67: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „*Veränderung der absoluten Retikulozytenzahl*“ bis Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Danicopan + C5-Inhibitor (N = 23) ^a			Placebo + C5-Inhibitor (N = 9) ^a			Danicopan + C5-Inhibitor vs. Placebo + C5-Inhibitor	
	n/N (%)	MW (SD) in 10 ⁹ /l	Veränderung zu Baseline ^a LS-Mean (SE) in 10 ⁹ /l [95 %-KI]	n/N (%)	MW (SD) in 10 ⁹ /l	Veränderung zu Baseline ^a LS-Mean (SE) in 10 ⁹ /l [95 %-KI]	ΔLS-Mean (SE) in 10 ⁹ /l [95 %-KI] ^{a,b,c} p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
ALPHA Datenschnitt: 31. März 2023								
Veränderung der absoluten Retikulozytenzahl – SG Geschlecht (p = 0,0378)								
<i>Männer</i>								
Baseline	23/23 (100,0)	248,5 (116,3)	-	9/9 (100,0)	198,6 (47,2)	-	-	-
Woche 12	22/23 (95,7)	163,2 (66,9)	-87,0 (12,7) [-112,9; -61,1]	9/9 (100,0)	198,8 (66,4)	-32,2 (20,3) [-73,7; 9,2]	-54,8 (24,0) [-103,8; -5,8] 0,0298	-0,52 [-1,38; 0,26]
<i>Frauen</i>								
Baseline	34/34 (100,0)	247,0 (83,7)	-	16/17 (94,1)	230,2 (144,4)	-	-	-
Woche 12	23/34 (67,6)	144,4 (46,7)	-99,9 (10,6) [-120,8; -79,0]	13/17 (76,5)	247,5 (136,9)	5,0 (14,9) [-24,7; 34,6]	-104,9 (18,1) [-140,8; -69,0] < 0,0001	-1,13 [-1,96; -0,44]
C5-Inhibitor: Ravulizumab oder Eculizumab								
a: Anzahl der auswertbaren Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer des mFAS, bei denen die Daten zu Baseline und zu mindestens einem Zeitpunkt nach Baseline auswertbar waren.								
b: MMRM-Analyse, Stratifizierungsfaktoren: Transfusionsanamnese (> 2 versus ≤ 2 Transfusionen innerhalb von 6 Monaten vor dem Screening) und Hb-Wert (< 8,5 g/dl versus ≥ 8,5 g/dl) zum Zeitpunkt des Screenings.								
c: Die Differenz der LS-Mean wurde berechnet als Danicopan-Mittelwert minus Placebo-Mittelwert.								

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

Studie	Danicopan + C5-Inhibitor (N = 23) ^a			Placebo + C5-Inhibitor (N = 9) ^a			Danicopan + C5-Inhibitor vs. Placebo + C5-Inhibitor	
	n/N (%)	MW (SD) in 10 ⁹ /l	Veränderung zu Baseline ^a LS-Mean (SE) in 10 ⁹ /l [95 %-KI]	n/N (%)	MW (SD) in 10 ⁹ /l	Veränderung zu Baseline ^a LS-Mean (SE) in 10 ⁹ /l [95 %-KI]	ΔLS-Mean (SE) in 10 ⁹ /l [95 %-KI] ^{a,b,c} p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
ALPHA Datenschnitt: 31. März 2023								

KI: Konfidenzintervall; LS: Least square; mFAS: Modified Full Analysis Set; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement MW: Mittelwert; N: Gesamtanzahl an Patientinnen und Patienten im Analyseset; n: Anteil an Patientinnen und Patienten im Analyseset; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SG: Subgruppe.

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

Tabelle 4-68: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „*Veränderung des FACIT-Fatigue-Scores gegenüber Baseline*“ bis Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Danicopan + C5-Inhibitor (N = 23) ^a			Placebo + C5-Inhibitor (N = 9) ^a			Danicopan + C5-Inhibitor vs. Placebo + C5-Inhibitor	
	n/N (%)	MW (SD) in Punkten	Veränderung zu Baseline ^a LS-Mean (SE) in Punkten [95 %-KI]	n/N (%)	MW (SD) in Punkten	Veränderung zu Baseline ^a LS-Mean (SE) in Punkten [95 %-KI]	ΔLS-Mean (SE) in Punkten [95 %-KI] ^{a,b,c} p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Veränderung des FACIT-Fatigue-Scores gegenüber Baseline – SG Transfusionsanamnese im Zeitraum von 6 Monaten vor Screening (p = 0,0449)								
> 2 Transfusionen im Zeitraum von 6 Monaten								
Baseline	23/24 (95,8)	34,6 (10,5)	-	10/10 (100,0)	31,0 (9,8)	-	-	-
Woche 12	22/24 (91,7)	42,1 (7,9)	7,5 (1,4) [4,8; 10,3]	10/10 (100,0)	37,3 (7,1)	4,8 (1,9) [0,9; 8,8]	2,7 (2,3) [-1,9; 7,3] 0,2416	-
≤ 2 Transfusionen im Zeitraum von 6 Monaten								
Baseline	33/33 (100,0)	33,6 (11,9)	-	15/16 (93,8)	34,1 (11,8)	-	-	-
Woche 12	30/33 (90,9)	42,1 (7,7)	8,2 (1,2) [5,7; 10,7]	15/16 (93,8)	34,1 (12,6)	0,1 (1,8) [-3,5; 3,7]	8,1 (2,2) [3,7; 12,4] 0,0006	0,82 [0,20; 1,53]

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

Studie	Danicopan + C5-Inhibitor (N = 23) ^a			Placebo + C5-Inhibitor (N = 9) ^a			Danicopan + C5-Inhibitor vs. Placebo + C5-Inhibitor	
	n/N (%)	MW (SD) in Punkten	Veränderung zu Baseline ^a LS-Mean (SE) in Punkten [95 %-KI]	n/N (%)	MW (SD) in Punkten	Veränderung zu Baseline ^a LS-Mean (SE) in Punkten [95 %-KI]	ΔLS-Mean (SE) in Punkten [95 %-KI] ^{a,b,c} p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
ALPHA Datenschnitt: 31. März 2023								
Veränderung des FACIT Fatigue Scores gegenüber Baseline – SG Ethnizität (p = 0,0477)								
<i>Asiatisch</i>								
Baseline	22/22 (100)	38,5 (9,5)	-	10/10 (100,0)	36,0 (13,3)	-	-	-
Woche 12	20/22 (90,9)	44,9 (5,9)	5,8 (1,5) (2,8; 8,8)	10/10 (100,0)	40,6 (7,7)	3,5 (2,0) (-0,7; 7,7)	2,3 (2,4) (-2,6; 7,2) 0,3497	-
<i>Kaukasisch</i>								
Baseline	27/28 (96,4)	32,2 (10,5)	-	10/11 (90,9)	34,3 (8,1)	-	-	-
Woche 12	25/28 (89,3)	40,6 (8,6)	8,3 (1,2) (5,8; 10,8)	10/11 (90,9)	37,2 (8,2)	3,4 (1,9) (-0,6; 7,4)	4,9 (2,3) (0,2; 9,5) 0,0434	0,39 [-0,35; 1,19]
<i>Andere/Unbekannt</i>								
Baseline	7/7 (100,0)	27,0 (15,1)	-	5/5 (100,0)	23,6 (5,9)	-	-	-
Woche 12	7/7 (100,0)	39,7 (7,4)	16,7 (4,4) (7,1; 26,4)	5/5 (100,0)	21,4 (8,8)	-1,9 (4,7) (-11,8; 8,1)	18,6 (6,1) (5,5; 31,7) 0,0088	2,11 [0,92; 4,33]

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

Studie	Danicopan + C5-Inhibitor (N = 23) ^a			Placebo + C5-Inhibitor (N = 9) ^a			Danicopan + C5-Inhibitor vs. Placebo + C5-Inhibitor	
	n/N (%)	MW (SD) in Punkten	Veränderung zu Baseline ^a LS-Mean (SE) in Punkten [95 %-KI]	n/N (%)	MW (SD) in Punkten	Veränderung zu Baseline ^a LS-Mean (SE) in Punkten [95 %-KI]	ΔLS-Mean (SE) in Punkten [95 %-KI] ^{a,b,c} p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
ALPHA Datenschnitt: 31. März 2023								

C5-Inhibitor: Ravulizumab oder Eculizumab

a: Anzahl der auswertbaren Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer des mFAS, bei denen die Daten zu Baseline und zu mindestens einem Zeitpunkt nach Baseline auswertbar waren.

b: MMRM-Analyse, Stratifizierungsfaktoren: Transfusionsanamnese (> 2 versus ≤ 2 Transfusionen innerhalb von 6 Monaten vor dem Screening) und Hb-Wert (< 8,5 g/dl versus ≥ 8,5 g/dl) zum Zeitpunkt des Screenings.

c: Die Differenz der LS-Mean wurde berechnet als Danicopan-Mittelwert minus Placebo-Mittelwert.

FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; KI: Konfidenzintervall; LS: Least square; mFAS: Modified Full Analysis Set; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement MW: Mittelwert; N: Gesamtanzahl an Patientinnen und Patienten im Analyseset; n: Anteil an Patientinnen und Patienten im Analyseset; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SG: Subgruppe.

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

Tabelle 4-69: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „*Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30*“ bis Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Danicopan + C5-Inhibitor (N = 23) ^a			Placebo + C5-Inhibitor (N = 9) ^a			Danicopan + C5-Inhibitor vs. Placebo + C5-Inhibitor	
	n/N (%)	MW (SD) in Punkten	Veränderung zu Baseline ^c LS-Mean (SE) [95 %-KI]	n/N (%)	MW (SD) in Punkten	Veränderung zu Baseline ^c LS-Mean (SE) [95 %-KI]	Δ LS-Mean (SE) ^d [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
ALPHA Datenschnitt: 31. März 2023								
Veränderung des Fatigue-Scores des EORTC QLQ-C30 gegenüber Baseline – SG Ethnizität (p = 0,0025)								
<i>Asiatisch</i>								
Baseline	22/22 (100,0)	37,9 (25,1)	-	10/10 (100,0)	45,6 (32,1)	-	-	-
Woche 12	20/22 (90,9)	22,8 (18,5)	-15,5 (3,9) [-23,4; -7,6]	10/10 (100,0)	33,3 (14,8)	-9,4 (5,4) [-20,6; 1,8]	-6,1 (6,4) [-19,3; 7,0] 0,3472	-
<i>Kaukasisch</i>								
Baseline	28/28 (100,0)	44,1 (27,5)	-	10/11 (90,9)	50,0 (17,6)	-	-	-
Woche 12	25/28 (89,3)	29,3 (19,5)	-14,2 (3,4) [-21,2; -7,1]	10/11 (90,9)	42,2 (28,1)	-6,5 (5,5) [-17,9; 4,9]	-7,7 (6,5) [-21,1; 5,7] 0,2478	-
<i>Andere/Unbekannt</i>								
Baseline	7/7 (100,0)	57,1 (31,1)	-	4/5 (80,0)	50,0 (38,0)	-	-	-
Woche 12	7/7 (100,0)	33,3 (28,0)	-25,7 (11,7) [-49,8; -1,6]	5/5 (100,0)	84,4 (18,6)	33,2 (14,4) [3,3; 63,0]	-58,8 (17,6) [-95,3; -22,4] 0,0028	-1,91 [-4,02; -0,74]

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

Studie	Danicopan + C5-Inhibitor (N = 23) ^a			Placebo + C5-Inhibitor (N = 9) ^a			Danicopan + C5-Inhibitor vs. Placebo + C5-Inhibitor	
	n/N (%)	MW (SD) in Punkten	Veränderung zu Baseline ^c LS-Mean (SE) [95 %-KI]	n/N (%)	MW (SD) in Punkten	Veränderung zu Baseline ^c LS-Mean (SE) [95 %-KI]	Δ LS-Mean (SE) ^d [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
ALPHA Datenschnitt: 31. März 2023								
Veränderung des Schmerz-Scores des EORTC QLQ-C30 gegenüber Baseline – SG Ethnizität (p = 0,0132)								
<i>Asiatisch</i>								
Baseline	22/22 (100,0)	10,6 (20,9)	-	10/10 (100,0)	20,0 (23,3)	-		-
Woche 12	20/22 (90,9)	3,3 (8,7)	-6,4 (3,3) [-13,1; 0,4]	10/10 (100,0)	20,0 (17,2)	5,2 (4,5) [-4,1; 14,4]	-11,5 (5,3) [-22,5; -0,5] 0,0409	-1,34 [-2,32; -0,57]
<i>Kaukasisch</i>								
Baseline	28/28 (100,0)	13,1 (23,3)		10/11 (90,9)	15,0 (20,0)			-
Woche 12	25/28 (89,3)	11,3 (19,1)	-0,5 (3,1) [-6,8; 5,8]	10/11 (90,9)	8,3 (14,2)	-6,3 (5,0) [-16,7; 4,0]	5,8 (5,9) [-6,3; 17,9] 0,3332	-
<i>Andere/Unbekannt</i>								
Baseline	7/7 (100,0)	33,3 (38,5)	-	4/5 (80,0)	37,5 (41,7)	-		-
Woche 12	7/7 (100,0)	33,3 (43,0)	11,4 (19,8) [-35,7; 58,5]	4/5 (80,0)	75,0 (28,9)	54,5 (21,9) [5,5; 103,5]	-43,1 (22,2) [-91,5; 5,4] 0,0765	-

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

Studie	Danicopan + C5-Inhibitor (N = 23) ^a			Placebo + C5-Inhibitor (N = 9) ^a			Danicopan + C5-Inhibitor vs. Placebo + C5-Inhibitor	
	n/N (%)	MW (SD) in Punkten	Veränderung zu Baseline ^c LS-Mean (SE) [95 %-KI]	n/N (%)	MW (SD) in Punkten	Veränderung zu Baseline ^c LS-Mean (SE) [95 %-KI]	Δ LS-Mean (SE) ^d [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
ALPHA Datenschnitt: 31. März 2023								
Veränderung des Dyspnoe-Scores des EORTC QLQ-C30 gegenüber Baseline – SG Ethnizität (p = 0,0460)								
<i>Asiatisch</i>								
Baseline	22/22 (100,0)	37,9 (23,7)	-	10/10 (100,0)	33,3 (35,1)	-		-
Woche 12	20/22 (90,9)	13,3 (19,9)	-22,6 (5,2) [-33,2; -12,0]	10/10 (100,0)	20,0 (23,3)	-14,2 (7,1) [-28,8; 0,5]	-8,4 (8,2) [-25,4; 8,5] 0,3147	-
<i>Kaukasisch</i>								
Baseline	28/28 (100,0)	35,7 (33,9)	-	10/11 (90,9)	26,7 (26,3)	-		-
Woche 12	25/28 (89,3)	18,7 (21,7)	-16,4 (3,6) [-23,8; -9,0]	10/11 (90,9)	26,7 (21,1)	-5,2 (5,8) [-17,1; 6,7]	-11,2 (6,8) [-25,1; 2,8] 0,1137	-
<i>Andere/Unbekannt</i>								
Baseline	7/7 (100,0)	38,1 (23,0)	-	4/5 (80,0)	33,3 (27,2)	-		-
Woche 12	7/7 (100,0)	19,1 (26,2)	-36,5 (9,9) [-57,4; -15,6]	5/5 (100,0)	53,3 (18,3)	11,8 (11,3) [-11,8; 35,4]	-48,3 (13,9) [-77,1; -19,4] 0,0022	-1,35 [-3,17; -0,21]

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

Studie	Danicopan + C5-Inhibitor (N = 23) ^a			Placebo + C5-Inhibitor (N = 9) ^a			Danicopan + C5-Inhibitor vs. Placebo + C5-Inhibitor	
ALPHA Datenschnitt: 31. März 2023	n/N (%)	MW (SD) in Punkten	Veränderung zu Baseline ^c LS-Mean (SE) [95 %-KI]	n/N (%)	MW (SD) in Punkten	Veränderung zu Baseline ^c LS-Mean (SE) [95 %-KI]	Δ LS-Mean (SE) ^d [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Veränderung des Schlaflosigkeit-Scores des EORTC QLQ-C30 gegenüber Baseline – SG Geschlecht (p = 0,0412)								
<i>Männer</i>								
Baseline	23/23 (100,0)	18,8 (24,3)	-	9/9 (100,0)	22,2 (28,9)	-	-	-
Woche 12	22/23 (95,7)	13,6 (16,8)	-6,0 (3,6) [-13,5; 1,5]	9/9 (100,0)	11,1 (16,7)	-9,6 (5,5) [-21,0; 1,7]	3,7 (6,5) [-9,8; 17,1] 0,5801	-
<i>Frauen</i>								
Baseline	34/34 (100,0)	31,4 (29,5)	-	15/17 (88,2)	33,3 (33,3)	-	-	-
Woche 12	30/34 (88,2)	18,9 (28,6)	-10,7 (4,4) [-19,6; -1,7]	16/17 (94,1)	41,7 (35,5)	11,0 (6,5) [-2,1; 24,0]	-21,6 (7,7) [-37,1; -6,1] 0,0073	-0,72 [-1,40; -0,11]
Veränderung des Schlaflosigkeit-Scores des EORTC QLQ-C30 gegenüber Baseline – SG Ethnizität (p = 0,0433)								
<i>Asiatisch</i>								
Baseline	22/22 (100,0)	15,2 (19,9)	-	10/10 (100,0)	23,3 (27,4)	-	-	-
Woche 12	20/22 (90,9)	6,7 (13,7)	-7,5 (4,0) [-15,6; 0,6]	10/10 (100,0)	26,7 (21,1)	6,2 (5,4) [-4,8; 17,2]	-13,8 (6,2) [-26,6; -1,0] 0,0362	-1,18 [-2,14; -0,42]

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

Studie	Danicopan + C5-Inhibitor (N = 23) ^a			Placebo + C5-Inhibitor (N = 9) ^a			Danicopan + C5-Inhibitor vs. Placebo + C5-Inhibitor	
	n/N (%)	MW (SD) in Punkten	Veränderung zu Baseline ^c LS-Mean (SE) [95 %-KI]	n/N (%)	MW (SD) in Punkten	Veränderung zu Baseline ^c LS-Mean (SE) [95 %-KI]	Δ LS-Mean (SE) ^d [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
ALPHA Datenschnitt: 31. März 2023								
<i>Kaukasisch</i>								
Baseline	28/28 (100,0)	31,0 (31,3)	-	10/11 (90,9)	33,3 (31,4)	-	-	-
Woche 12	25/28 (89,3)	21,3 (27,0)	-8,8 (5,4) [-19,8; 2,2]	10/11 (90,9)	26,7 (41,0)	-5,9 (8,7) [-23,6; 11,8]	-2,9 (10,2) [-23,7; 17,9] 0,7782	-
<i>Andere/Unbekannt</i>								
Baseline	7/7 (100,0)	42,9 (25,2)	-	4/5 (80,0)	33,3 (47,1)	-	-	-
Woche 12	7/7 (100,0)	28,6 (30,0)	-4,4 (12,7) [-31,4; 22,6]	5/5 (100,0)	46,7 (38,0)	20,5 (15,4) [-11,9; 52,9]	-24,9 (18,8) [-64,5; 14,6] 0,2021	-
Veränderung des Obstipation-Scores des EORTC QLQ-C30 gegenüber Baseline – SG Geschlecht (p = 0,0497)								
<i>Männer</i>								
Baseline	23/23 (100,0)	11,6 (19,1)	-	9/9 (100,0)	0,0 (0,0)	-	-	-
Woche 12	22/23 (95,7)	3,0 (9,8)	-5,6 (1,7) [-9,1; -2,1]	9/9 (100,0)	0,0 (0,0)	-6,3 (2,7) [-11,8; -0,7]	0,7 (3,2) [-5,9; 7,3] 0,8336	-

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

Studie	Danicopan + C5-Inhibitor (N = 23) ^a			Placebo + C5-Inhibitor (N = 9) ^a			Danicopan + C5-Inhibitor vs. Placebo + C5-Inhibitor	
	n/N (%)	MW (SD) in Punkten	Veränderung zu Baseline ^c LS-Mean (SE) [95 %-KI]	n/N (%)	MW (SD) in Punkten	Veränderung zu Baseline ^c LS-Mean (SE) [95 %-KI]	Δ LS-Mean (SE) ^d [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
ALPHA Datenschnitt: 31. März 2023								
<i>Frauen</i>								
Baseline	34/34 (100,0)	14,7 (26,2)	-	15/17 (88,2)	17,8 (21,3)	-	-	-
Woche 12	30/34 (88,2)	14,4 (29,9)	2,2 (4,0) [-5,9; 10,2]	16/17 (94,1)	27,1 (37,0)	15,1 (5,8) [3,4; 26,9]	-13,0 (7,0) [-27,0; 1,1] 0,0692	-
Veränderung des Diarrhö-Scores des EORTC QLQ-C30 gegenüber Baseline – SG Alter (p = 0,0107)								
<i>< 65 Jahre</i>								
Baseline	41/41 (100,0)	7,3 (19,0)	-	18/20 (90,0)	16,7 (23,6)	-	-	-
Woche 12	39/41 (95,1)	5,1 (12,2)	-4,1 (1,6) [-7,2; -1,0]	19/20 (95,0)	0,0 (0,0)	-11,4 (2,3) [-16,0; -6,8]	7,3 (2,7) [1,8; 12,8] 0,0101	0,50 [-0,04; 1,09]
<i>≥ 65 Jahre</i>								
Baseline	16/16 (100,0)	0,0 (0,0)	-	6/6 (100,0)	0,0 (0,0)	-	-	-
Woche 12	13/16 (81,3)	7,7 (14,6)	7,6 (3,4) [0,9; 14,4]	6/6 (100,0)	16,7 (27,9)	17,8 (4,8) [8,1; 27,5]	-10,2 (5,9) [-22,0; 1,7] 0,0914	-

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

Studie	Danicopan + C5-Inhibitor (N = 23) ^a			Placebo + C5-Inhibitor (N = 9) ^a			Danicopan + C5-Inhibitor vs. Placebo + C5-Inhibitor	
	n/N (%)	MW (SD) in Punkten	Veränderung zu Baseline ^c LS-Mean (SE) [95 %-KI]	n/N (%)	MW (SD) in Punkten	Veränderung zu Baseline ^c LS-Mean (SE) [95 %-KI]	Δ LS-Mean (SE) ^d [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
ALPHA Datenschnitt: 31. März 2023								
Veränderung des Finanzielle Schwierigkeiten-Scores des EORTC QLQ-C30 gegenüber Baseline – SG Geschlecht (p = 0,0257)								
<i>Männer</i>								
Baseline	23/23 (100,0)	21,7 (32,7)	-	9/9 (100,0)	22,2 (23,6)	-		-
Woche 12	22/23 (95,7)	21,2 (31,8)	-2,4 (4,1) [-10,9; 6,1]	9/9 (100,0)	14,8 (24,2)	-7,8 (6,5) [-21,1; 5,4]	5,4 (7,7) [-10,2; 21,1] 0,4827	-
<i>Frauen</i>								
Baseline	34/34 (100,0)	19,6 (29,7)	-	15/17 (88,2)	24,4 (36,7)	-	-	-
Woche 12	30/34 (88,2)	15,6 (22,7)	-3,0 (4,0) [-10,9; 5,0]	16/17 (94,1)	27,1 (40,8)	7,7 (5,9) [-4,2; 19,6]	-10,7 (7,0) [-24,7; 3,3] 0,1319	-
Veränderung des Finanzielle Schwierigkeiten-Scores des EORTC QLQ-C30 gegenüber Baseline – SG Ethnizität (p = 0,0018)								
<i>Asiatisch</i>								
Baseline	22/22 (100,0)	25,8 (32,4)	-	10/10 (100,0)	16,7 (23,6)	-		-
Woche 12	20/22 (90,9)	18,3 (22,9)	-3,2 (4,5) [-12,3; 5,9]	10/10 (100,0)	20,0 (28,1)	1,7 (6,5) [-11,6; 14,9]	-4,8 (7,7) [-20,6; 10,9] 0,5357	-

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

Studie	Danicopan + C5-Inhibitor (N = 23) ^a			Placebo + C5-Inhibitor (N = 9) ^a			Danicopan + C5-Inhibitor vs. Placebo + C5-Inhibitor	
	n/N (%)	MW (SD) in Punkten	Veränderung zu Baseline ^c LS-Mean (SE) [95 %-KI]	n/N (%)	MW (SD) in Punkten	Veränderung zu Baseline ^c LS-Mean (SE) [95 %-KI]	Δ LS-Mean (SE) ^d [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
ALPHA Datenschnitt: 31. März 2023								
<i>Kaukasisch</i>								
Baseline	28/28 (100,0)	17,9 (30,7)	-	10/11 (90,9)	20,0 (23,3)	-	-	-
Woche 12	25/28 (89,3)	20,0 (31,9)	0,5 (2,9) [-5,4; 6,3]	10/11 (90,9)	6,7 (14,1)	-13,3 (4,7) [-22,8; -3,7]	13,7 (5,5) [2,6; 24,9] 0,0173	0,46 [-0,28; 1,26]
<i>Andere/Unbekannt</i>								
Baseline	7/7 (100,0)	14,3 (26,2)	-	4/5 (80,0)	50,0 (57,7)	-	-	-
Woche 12	7/7 (100,0)	9,5 (16,3)	-12,3 (13,5) [-44,1; 19,5]	5/5 (100,0)	60,0 (54,8)	33,1 (17,3) [-7,3; 73,5]	-45,4 (20,2) [-92,4; 1,5] 0,0560	-1,26 [-3,04; -0,12]
<p>a: Anzahl der auswertbaren Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer des mFAS, bei denen die Daten zu Baseline und zu mindestens einem Zeitpunkt nach Baseline auswertbar waren.</p> <p>b: MMRM-Analyse, Stratifizierungsfaktoren: Transfusionsanamnese (> 2 versus ≤ 2 Transfusionen innerhalb von 6 Monaten vor dem Screening) und Hb-Wert (< 8,5 g/dl versus ≥ 8,5 g/dl) zum Zeitpunkt des Screenings.</p> <p>c: Die Differenz der LS-Mean wurde berechnet als Danicopan-Mittelwert minus Placebo-Mittelwert.</p> <p>EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire-Core 30; KI: Konfidenzintervall; LS: Least square; mFAS: Modified Full Analysis Set; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement MW: Mittelwert; N: Gesamtanzahl an Patientinnen und Patienten im Analyseset; n: Anteil an Patientinnen und Patienten im Analyseset; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SG: Subgruppe.</p>								

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

Tabelle 4-70: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „*Allgemeiner Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS*“ bis Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Danicopan + C5-Inhibitor (N = 23) ^a			Placebo + C5-Inhibitor (N = 9) ^a			Danicopan + C5-Inhibitor vs. Placebo + C5-Inhibitor	
	n/N (%)	MW (SD)	Veränderung zu Baseline ^c LS-Mean (SE) [95 %-KI]	n/N (%)	MW (SD)	Veränderung zu Baseline ^c LS-Mean (SE) [95 %-KI]	Δ LS-Mean (SE) ^d [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
ALPHA Datenschnitt: 31. März 2023								
Allgemeiner Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS – SG Geografische Region (p = 0,0495)								
<i>Europa</i>								
Baseline	25/25 (100,0)	58,7 (18,2)	-	12/13 (92,3)	64,4 (15,1)	-	-	-
Woche 12	23/25 (92,0)	73,7 (15,8)	14,4 (2,9) [8,4; 20,4]	13/13 (100,0)	61,9 (18,2)	-2,4 (4,3) [-11,2; 6,5]	16,8 (5,2) [6,1; 27,4] 0,0031	0,69 [0,01; 1,46]
<i>Restliche Welt</i>								
Baseline	32/32 (100,0)	59,5 (21,3)	-	12/13 (92,3)	57,4 (24,4)	-	-	-
Woche 12	29/32 (90,6)	72,7 (19,5)	13,1 (3,0) [7,1; 19,1]	12/13 (92,3)	70,5 (14,3)	12,3 (4,6) [3,0; 21,5]	0,8 (5,3) [-10,0; 11,6] 0,8761	-
<p>a: Anzahl der auswertbaren Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer des mFAS, bei denen die Daten zu Baseline und zu mindestens einem Zeitpunkt nach Baseline auswertbar waren.</p> <p>b: MMRM-Analyse, Stratifizierungsfaktoren: Transfusionsanamnese (> 2 versus ≤ 2 Transfusionen innerhalb von 6 Monaten vor dem Screening) und Hb-Wert (< 8,5 g/dl versus ≥ 8,5 g/dl) zum Zeitpunkt des Screenings.</p> <p>c: Die Differenz der LS-Mean wurde berechnet als Danicopan-Mittelwert minus Placebo-Mittelwert.</p>								

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

Studie	Danicopan + C5-Inhibitor (N = 23) ^a			Placebo + C5-Inhibitor (N = 9) ^a			Danicopan + C5-Inhibitor vs. Placebo + C5-Inhibitor	
	n/N (%)	MW (SD)	Veränderung zu Baseline ^c LS-Mean (SE) [95 %-KI]	n/N (%)	MW (SD)	Veränderung zu Baseline ^c LS-Mean (SE) [95 %-KI]	Δ LS-Mean (SE) ^d [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
ALPHA Datenschnitt: 31. März 2023								

EQ-5D VAS: European Quality of Life Five-Domain Visual Analogue Scale; KI: Konfidenzintervall; LS: Least square; mFAS: Modified Full Analysis Set; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement MW: Mittelwert; N: Gesamtanzahl an Patientinnen und Patienten im Analyseset; n: Anteil an Patientinnen und Patienten im Analyseset; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SG: Subgruppe.

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

Tabelle 4-71: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „*Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30*“ bis Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Danicopan + C5-Inhibitor (N = 23) ^a			Placebo + C5-Inhibitor (N = 9) ^a			Danicopan + C5-Inhibitor vs. Placebo + C5-Inhibitor	
	n/N (%)	MW (SD) in Punkten	Veränderung zu Baseline ^c LS-Mean (SE) [95 %-KI]	n/N (%)	MW (SD) in Punkten	Veränderung zu Baseline ^c LS-Mean (SE) [95 %-KI]	Δ LS-Mean (SE) ^d [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
ALPHA Datenschnitt: 31. März 2023								
Veränderung des Globalen Gesundheitsstatus-Scores des EORTC QLQ-C30 gegenüber Baseline – SG Geografische Region (p = 0,0098)								
<i>Europa</i>								
Baseline	25/25 (100,0)	55,0 (19,5)	-	12/13 (92,3)	59,0 (12,5)	-	-	-
Woche 12	23/25 (92,0)	70,3 (15,9)	14,8 (2,4) [9,9; 19,7]	13/13 (100,0)	57,1 (18,0)	-0,9 (3,5) [-8,0; 6,2]	15,7 (4,2) [7,1; 24,3] 0,0008	0,78 [0,10; 1,56]
<i>Restliche Welt</i>								
Baseline	32/32 (100,0)	60,9 (20,6)	-	12/13 (92,3)	51,4 (21,3)	-	-	-
Woche 12	29/32 (90,6)	69,5 (21,2)	8,4 (3,0) [2,3; 14,6]	12/13 (92,3)	68,1 (14,6)	13,6 (4,7) [4,2; 23,0]	-5,2 (5,5) [-16,3; 5,9] 0,3512	-

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

Studie	Danicopan + C5-Inhibitor (N = 23) ^a			Placebo + C5-Inhibitor (N = 9) ^a			Danicopan + C5-Inhibitor vs. Placebo + C5-Inhibitor	
ALPHA Datenschnitt: 31. März 2023	n/N (%)	MW (SD) in Punkten	Veränderung zu Baseline ^c LS-Mean (SE) [95 %-KI]	n/N (%)	MW (SD) in Punkten	Veränderung zu Baseline ^c LS-Mean (SE) [95 %-KI]	Δ LS-Mean (SE) ^d [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
Veränderung des Körperliche Funktion-Scores des EORTC QLQ-C30 gegenüber Baseline – SG Transfusionsanamnese im Zeitraum von 6 Monaten vor Screening (p = 0,0463)								
<i>> 2 Transfusionen im Zeitraum von 6 Monaten</i>								
Baseline	24/24 (100,0)	75,8 (17,9)	-	9/10 (90,0)	58,5 (19,9)	-	-	-
Woche 12	22/24 (91,7)	84,6 (18,1)	6,1 (2,5) [1,0; 11,1]	10/10 (100,0)	66,7 (15,1)	2,4 (3,8) [-5,6; 10,3]	3,6 (4,5) [-5,6; 12,8] 0,4255	-
<i>≤ 2 Transfusionen im Zeitraum von 6 Monaten</i>								
Baseline	33/33 (100,0)	71,5 (19,5)	-	15/16 (93,8)	69,3 (20,4)	-	-	-
Woche 12	30/33 (90,9)	85,6 (13,1)	13,9 (2,6) [8,7; 19,0]	15/16 (93,8)	65,8 (23,9)	-4,0 (3,7) [-11,6; 3,5]	17,9 (4,5) [8,7; 27,0] 0,0003	1,12 [0,49; 1,86]
Veränderung des Körperliche Funktion-Scores des EORTC QLQ-C30 gegenüber Baseline – SG Ethnizität (p = 0,0051)								
<i>Asiatisch</i>								
Baseline	22/22 (100,0)	78,8 (17,4)	-	10/10 (100,0)	66,7 (24,3)	-	-	-
Woche 12	20/22 (90,9)	89,7 (11,3)	10,6 (2,7) [5,1; 16,1]	10/10 (100,0)	75,3 (18,3)	4,0 (3,8) [-3,8; 11,8]	6,5 (4,5) [-2,6; 15,7] 0,1544	-

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

Studie	Danicopan + C5-Inhibitor (N = 23) ^a			Placebo + C5-Inhibitor (N = 9) ^a			Danicopan + C5-Inhibitor vs. Placebo + C5-Inhibitor	
	n/N (%)	MW (SD) in Punkten	Veränderung zu Baseline ^c LS-Mean (SE) [95 %-KI]	n/N (%)	MW (SD) in Punkten	Veränderung zu Baseline ^c LS-Mean (SE) [95 %-KI]	Δ LS-Mean (SE) ^d [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
ALPHA Datenschnitt: 31. März 2023								
<i>Kaukasisch</i>								
Baseline	28/28 (100,0)	71,2 (18,6)	-	10/11 (90,9)	68,7 (14,1)	-	-	
Woche 12	25/28 (89,3)	82,7 (18,1)	9,9 (2,5) [4,7; 15,1]	10/11 (90,9)	66,7 (15,7)	-2,6 (4,1) [-11,1; 5,9]	12,5 (4,9) [2,5; 22,4] 0,0156	0,90 [0,16; 1,75]
<i>Andere/Unbekannt</i>								
Baseline	7/7 (100,0)	64,8 (21,7)	-	4/5 (80,0)	53,3 (24,9)	-	-	
Woche 12	7/7 (100,0)	81,0 (12,4)	18,1 (5,6) [5,3; 30,9]	5/5 (100,0)	46,7 (22,6)	-18,8 (7,1) [-34,8; -2,8]	36,9 (7,9) [19,3; 54,5] 0,0008	1,83 [0,67; 3,90]
Veränderung des Rollenfunktion-Scores des EORTC QLQ-C30 gegenüber Baseline – SG Transfusionsanamnese im Zeitraum von 6 Monaten vor Screening (p = 0,0390)								
<i>> 2 Transfusionen im Zeitraum von 6 Monaten</i>								
Baseline	24/24 (100,0)	65,3 (26,0)	-	9/10 (90,0)	57,4 (23,7)	-	-	-
Woche 12	22/24 (91,7)	78,8 (23,7)	11,5 (5,1) [1,2; 21,8]	10/10 (100,0)	71,7 (23,6)	12,2 (7,8) [-3,8; 28,2]	-0,7 (8,9) [19,1; 17,6] 0,9344	-

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

Studie	Danicopan + C5-Inhibitor (N = 23) ^a			Placebo + C5-Inhibitor (N = 9) ^a			Danicopan + C5-Inhibitor vs. Placebo + C5-Inhibitor	
	n/N (%)	MW (SD) in Punkten	Veränderung zu Baseline ^c LS-Mean (SE) [95 %-KI]	n/N (%)	MW (SD) in Punkten	Veränderung zu Baseline ^c LS-Mean (SE) [95 %-KI]	Δ LS-Mean (SE) ^d [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
ALPHA Datenschnitt: 31. März 2023								
<i>≤ 2 Transfusionen im Zeitraum von 6 Monaten</i>								
Baseline	33/33 (100,0)	68,7 (28,8)	-	15/16 (93,8)	66,7 (30,9)	-	-	-
Woche 12	30/33 (90,9)	84,4 (21,4)	15,4 (4,0) [7,3; 23,5]	14/16 (87,5)	66,7 (32,7)	-2,2 (6,0) [-14,4; 10,0]	17,6 (7,3) [3,0; 32,2] 0,0196	0,69 [0,05; 1,39]
Veränderung des Kognitive Funktion-Scores des EORTC QLQ-C30 gegenüber Baseline – SG Ethnizität (p = 0,0014)								
<i>Asiatisch</i>								
Baseline	22/22 (100,0)	83,3 (18,5)	-	10/10 (100,0)	66,7 (35,1)	-	-	-
Woche 12	20/22 (90,9)	87,5 (17,8)	3,8 (3,8) [-3,8; 11,5]	10/10 (100,0)	80,0 (27,0)	5,5 (5,3) [-5,4; 16,4]	-1,6 (6,2) [-14,3; 11,0] 0,7935	-
<i>Kaukasisch</i>								
Baseline	28/28 (100,0)	78,0 (24,5)	-	10/11 (90,9)	76,7 (14,1)	-	-	-
Woche 12	25/28 (89,3)	84,0 (18,3)	6,2 (2,4) [1,4; 11,0]	10/11 (90,9)	83,3 (13,6)	6,7 (3,8) [-1,0; 14,4]	-0,5 (4,4) [-9,6; 8,6] 0,9056	-

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

Studie	Danicopan + C5-Inhibitor (N = 23) ^a			Placebo + C5-Inhibitor (N = 9) ^a			Danicopan + C5-Inhibitor vs. Placebo + C5-Inhibitor	
	n/N (%)	MW (SD) in Punkten	Veränderung zu Baseline ^c LS-Mean (SE) [95 %-KI]	n/N (%)	MW (SD) in Punkten	Veränderung zu Baseline ^c LS-Mean (SE) [95 %-KI]	Δ LS-Mean (SE) ^d [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
ALPHA Datenschnitt: 31. März 2023								
<i>Andere/Unbekannt</i>								
Baseline	7/7 (100,0)	66,7 (25,5)	-	4/5 (80,0)	62,5 (28,5)	-	-	-
Woche 12	7/7 (100,0)	81,0 (15,0)	15,3 (10,8) [-9,2; 39,8]	5/5 (100,0)	50,0 (31,2)	-21,2 (12,7) [-49,5; 7,1]	36,5 (15,1) [3,0; 70,0] 0,0354	1,25 [0,10; 3,02]
Veränderung des Soziale Funktion-Scores des EORTC QLQ-C30 gegenüber Baseline – SG Geografische Region (p = 0,0221)								
<i>Europa</i>								
Baseline	25/25 (100,0)	78,7 (21,3)	-	12/13 (92,3)	59,7 (32,9)	-	-	-
Woche 12	23/25 (92,0)	85,5 (20,9)	8,9 (4,5) [-0,1; 18,0]	13/13 (100,0)	52,6 (31,8)	-17,1 (6,5) [-30,4; -3,9]	26,1 (7,9) [9,9; 42,2] 0,0024	1,27 [0,58; 2,13]
<i>Restliche Welt</i>								
Baseline	32/32 (100,0)	72,9 (28,9)	-	12/13 (92,3)	79,2 (27,6)	-	-	-
Woche 12	29/32 (90,6)	87,4 (17,6)	12,1 (2,7) [6,7; 17,5]	12/13 (92,3)	84,7 (23,0)	7,6 (4,1) [-0,8; 15,9]	4,5 (4,8) [-5,2; 14,2] 0,3504	-

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

Studie	Danicopan + C5-Inhibitor (N = 23) ^a			Placebo + C5-Inhibitor (N = 9) ^a			Danicopan + C5-Inhibitor vs. Placebo + C5-Inhibitor	
	n/N (%)	MW (SD) in Punkten	Veränderung zu Baseline ^c LS-Mean (SE) [95 %-KI]	n/N (%)	MW (SD) in Punkten	Veränderung zu Baseline ^c LS-Mean (SE) [95 %-KI]	Δ LS-Mean (SE) ^d [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
ALPHA Datenschnitt: 31. März 2023								
Veränderung des Soziale Funktion-Scores des EORTC QLQ-C30 gegenüber Baseline – SG Ethnizität (p = 0,0002)								
<i>Asiatisch</i>								
Baseline	22/22 (100,0)	75,8 (25,6)	-	10/10 (100,0)	83,3 (20,8)	-	-	-
Woche 12	20/22 (90,9)	90,8 (13,8)	9,8 (3,7) [2,4; 17,3]	10/10 (100,0)	86,7 (21,9)	5,6 (5,1) [-4,9; 16,1]	4,2 (5,9) [-8,0; 16,4] 0,4802	-
<i>Kaukasisch</i>								
Baseline	28/28 (100,0)	76,2 (24,2)	-	10/11 (90,9)	63,3 (23,3)	-	-	-
Woche 12	25/28 (89,3)	85,3 (20,6)	10,2 (3,2) [3,7; 16,6]	10/11 (90,9)	68,3 (16,6)	1,7 (5,1) [-8,8; 12,1]	8,5 (6,0) [-3,8; 20,8] 0,1680	-
<i>Andere/Unbekannt</i>								
Baseline	7/7 (100,0)	71,4 (35,6)	-	4/5 (80,0)	50,0 (57,7)	-	-	-
Woche 12	7/7 (100,0)	78,6 (24,9)	15,4 (9,2) [-4,8; 35,6]	5/5 (100,0)	30,0 (41,5)	-43,3 (11,1) [-67,3; -19,2]	58,7 (13,5) [29,7; 87,7] 0,0007	1,38 [0,23; 3,20]
a: Anzahl der auswertbaren Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer des mFAS, bei denen die Daten zu Baseline und zu mindestens einem Zeitpunkt nach Baseline auswertbar waren.								

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

Studie	Danicopan + C5-Inhibitor (N = 23) ^a			Placebo + C5-Inhibitor (N = 9) ^a			Danicopan + C5-Inhibitor vs. Placebo + C5-Inhibitor	
	n/N (%)	MW (SD) in Punkten	Veränderung zu Baseline ^c LS-Mean (SE) [95 %-KI]	n/N (%)	MW (SD) in Punkten	Veränderung zu Baseline ^c LS-Mean (SE) [95 %-KI]	Δ LS-Mean (SE) ^d [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g [95 % KI]
ALPHA Datenschnitt: 31. März 2023								

b: MMRM-Analyse, Stratifizierungsfaktoren: Transfusionsanamnese (> 2 versus ≤ 2 Transfusionen innerhalb von 6 Monaten vor dem Screening) und Hb-Wert (< 8,5 g/dl versus ≥ 8,5 g/dl) zum Zeitpunkt des Screenings.

c: Die Differenz der LS-Mean wurde berechnet als Danicopan-Mittelwert minus Placebo-Mittelwert.

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire-Core 30; KI: Konfidenzintervall; LS: Least square; mFAS: Modified Full Analysis Set; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement MW: Mittelwert; N: Gesamtanzahl an Patientinnen und Patienten im Analyseset; n: Anteil an Patientinnen und Patienten im Analyseset; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SG: Subgruppe.

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

Tabelle 4-72: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „*Jegliche unerwünschte Ereignisse (UE)*“ bis Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Danicopan + C5-Inhibitor	Placebo + C5-Inhibitor	Danicopan + C5-Inhibitor vs. Placebo + C5-Inhibitor			
ALPHA Datenschnitt: 31. März 2023	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n/N ^a (%)		RR ^b [95 %-KI]	OR ^b [95 %-KI]	RD ^b [95 %-KI]	p-Wert ^b
Jegliche UE – SG Geschlecht (p = 0,0031)						
Männer	19/23 (82,6) [61,2; 95,0]	2/9 (22,2) [2,8; 60,0]	3,72 [1,27; 39,84]	16,63 [1,92; 197,39]	0,60 [0,14; 0,85]	0,0026
Frauen	24/34 (70,6) [52,5; 84,9]	16/20 (80,0) [56,3; 94,3]	0,88 [0,64; 1,32]	0,60 [0,12; 2,58]	-0,09 [-0,32; 0,17]	0,5326
C5-Inhibitor: Ravulizumab oder Eculizumab						
a: Anzahl aller Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer, die in die Studie randomisiert und mindestens eine Dosis der randomisierten Behandlung erhalten haben (SAS).						
b: Das 95 %-KI basiert auf der Clopper-Pearson Methode und der p-Wert auf dem exakten Test nach Fisher.						
n: Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patientinnen und Patienten; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAS: Safety Analysis Set; SOC: Systemorganklasse; SG: Subgruppe; UE: Unerwünschtes Ereignis.						

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

Tabelle 4-73: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „*Nicht schwere unerwünschte Ereignisse (UE)*“ bis Woche 12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Danicopan + C5-Inhibitor	Placebo + C5-Inhibitor	Danicopan + C5-Inhibitor vs. Placebo + C5-Inhibitor			
ALPHA Datenschnitt: 31. März 2023	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n/N ^a (%)		RR ^b [95 %-KI]	OR ^b [95 %-KI]	RD ^b [95 %-KI]	p-Wert ^b
Nicht schwere UE – SG Geschlecht (p = 0,0019)						
Männer	19/23 (82,6) [61,2; 95,0]	2/9 (22,2) [2,8; 60,0]	3,72 [1,27; 39,84]	16,63 [1,92; 197,39]	0,60 [0,14; 0,85]	0,0026
Frauen	23/34 (67,6) [49,5; 82,6]	16/20 (80,0) [56,3; 94,3]	0,85 [0,60; 1,26]	0,52 [0,10; 2,21]	-0,12 [-0,35; 0,15]	0,3675
C5-Inhibitor: Ravulizumab oder Eculizumab						
a: Anzahl aller Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer, die in die Studie randomisiert und mindestens eine Dosis der randomisierten Behandlung erhalten haben (SAS).						
b: Das 95 %-KI basiert auf der Clopper-Pearson Methode und der p-Wert auf dem exakten Test nach Fisher.						
n: Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patientinnen und Patienten; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAS: Safety Analysis Set; SOC: Systemorganklasse; SG: Subgruppe; UE: Unerwünschtes Ereignis.						

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

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

Studie ALPHA

Studienbericht/Statistischer Analyseplan

Clinical Study Report: A Phase 3 Study of Danicopan (ALXN2040) as Add-on Therapy to a C5 Inhibitor (Eculizumab or Ravulizumab) in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Who Have Clinically Evident Extravascular Hemolysis (EVH). Interim Analysis Report. Stand: 13.12.2022. 2022. (63)

Clinical Study Report: A Phase 3 Study of Danicopan (ALXN2040) as Add-on Therapy to a C5 Inhibitor (Eculizumab or Ravulizumab) in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Who Have Clinically Evident Extravascular Hemolysis (EVH). Interim Analysis Report. Version 2.0. Stand: 17.03.2023. 2023. (64)

Protocol: A Phase 3 Study of Danicopan (ALXN2040) as Add-on Therapy to a C5 Inhibitor (Eculizumab or Ravulizumab) in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Who Have Clinically Evident Extravascular Hemolysis (EVH). Protocol Number: ALXN2040-PNH-301. Amendment 6.0. Stand: 25.02.2022. 2022. (66)

STATISTICAL ANALYSIS PLAN: A PHASE 3 STUDY OF DANICOPAN (ALXN2040) AS ADD-ON THERAPY TO A C5 INHIBITOR (ECULIZUMAB OR RAVULIZUMAB) IN PATIENTS WITH PAROXYSMAL NOCTURNAL HEMOGLOBINURIA WHO HAVE CLINICALLY EVIDENT EXTRAVASCULAR HEMOLYSIS (EVH). PROTOCOL NUMBER: ALXN2040-PNH-301. Version: 2.0. Stand: 10.08.2022. 2022. (65)

Studienregistereinträge

Clinicaltrials.gov: Clinicaltrials.gov: Danicopan as Add-on Therapy to a C5 Inhibitor in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) Participants Who Have Clinically Evident Extravascular Hemolysis (EVH)(ALPHA) [online]. Stand: 26.02.2024. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04469465?term=danicopan&page=3&rank=21#study-plan> [Zugriff: 01.03.2024]. 2024. (57)

EU-CTR: A Phase 3 Study of Danicopan (ALXN2040) as Add-on Therapy to a C5 Inhibitor (Eculizumab or Ravulizumab) in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Who Have Clinically Evident Extravascular Hemolysis (EVH) [online]. Stand: 0000. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003829-18 [Zugriff: 01.03.2024]. 0000. (58)

ICTRP: Phase 3 Study of Danicopan (ALXN2040) as Add-on Therapy to a C5 Inhibitor (Eculizumab or Ravulizumab) in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Who Have Clinically Evident Extravascular Hemolysis (EVH) [online]. Stand: 13.10.2020. URL: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003829-18-GB> [Zugriff: 01.03.2024]. 2020. (59)

ICTRP: A Phase 3 Study of Danicopan (ALXN2040) as Add-on Therapy to a C5 Inhibitor (Eculizumab or Ravulizumab) in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Who Have Clinically Evident Extravascular Hemolysis (EVH) [online]. Stand: 17.10.2023. URL: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2021210014>. [Zugriff: 01.03.2024]. 2023. (60)

ICTRP: A Phase 3 Study of Danicopan (ALXN2040) as Add-on Therapy to a C5 Inhibitor (Eculizumab or Ravulizumab) in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Who Have Clinically Evident Extravascular Hemolysis (EVH) [online]. Stand: 28.02.2024. URL: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON55171> [Zugriff: 01.03.2024]. 2024. (61)

AMIce: A Phase 3 Study of Danicopan (ALXN2040) as Add-on Therapy to a C5 Inhibitor (Eculizumab or Ravulizumab) in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Who Have Clinically Evident Extravascular Hemolysis (EVH) [online]. Stand: 0000. URL: https://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/FlowController/DisplayDocuments#_DEFANC_HOR__ [Zugriff: 01.03.2024]. 0000. (62)

Publikationen

Lee, J. W., Griffin, M., Kim, J. S., Lee Lee, L. W., Piatek, C. et al. Addition of danicopan to ravulizumab or eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria and clinically significant extravascular haemolysis (ALPHA): a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet Haematol* 2023; 10(12): e955-e965. (55)

Alexion Pharmaceuticals Inc. Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL). ClinicalTrials.gov: NCT04469465. Danicopan as Add-on Therapy to a C5 Inhibitor in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) Participants Who Have Clinically Evident Extravascular Hemolysis (EVH)(ALPHA) [online]. Stand: 2024. URL: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02130115/full> [Zugriff: 01.03.2024]. 2024. (56)

Post hoc Analysen

Post-hoc Analysen zum Datenschnitt vom 31.03.2023. Stand: 2024. 2024. (67)

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-74: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

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

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

Tabelle 4-75: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs- therapie 1>	<Vergleichs- therapie 2>	<Vergleichs- therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2>	•		•	
	<Studie 3>	•		•	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-76: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-77: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-78: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

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

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

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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

- Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

*Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-79: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Tabelle 4-80: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-81: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-82: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

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

Tabelle 4-83: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-84: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.**

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

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

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Danicopan wurde am 19.04.2024 seitens der Europäischen Kommission zugelassen und mit Bestätigung der ODD durch das COMP als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) eingestuft. Infolgedessen gilt der medizinische Zusatznutzen von Danicopan nach § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen bzw. Zusatznutzen müssen im Verhältnis zur ZVT nicht vorgelegt werden.

Evidenzstufe

Zur Beurteilung und Quantifizierung des Zusatznutzens von Danicopan wurde die Zulassungsstudie ALPHA als höchstmögliche Evidenz herangezogen.

Die ALPHA-Studie ist eine internationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Danicopan als Zusatztherapie für erwachsene Patientinnen und Patienten mit PNH unter Behandlung mit Ravulizumab oder Eculizumab, die eine klinisch signifikante EVH aufweisen. Insgesamt wurden 86 Patientinnen und Patienten (57 Patientinnen und Patienten in den Danicopan-Arm und 29 Patientinnen und Patienten in den Placebo-Arm) in die Studie randomisiert. Durchgeführt wurde die Studie in 80 Zentren in 18 Ländern (Europa, Nordamerika, Südamerika und Asien).

Bei der 12-wöchigen TP1 der ALPHA-Studie, die zur Ableitung des medizinischen Zusatznutzens von Danicopan herangezogen wird, handelt es sich um eine randomisierte (2:1), zweiarmige, aktiv-kontrollierte Studienphase. Die Behandlung mit Danicopan bzw. Placebo erfolgte doppelblind jeweils als Zusatztherapie zu Ravulizumab oder Eculizumab für diese 12-wöchige TP1. Nach 12 Wochen erhielten Patientinnen und Patienten im Placebo-Arm ebenfalls Danicopan zusätzlich zu ihrer Hintergrundtherapie mit Ravulizumab bzw. Eculizumab. Nach insgesamt 24 Wochen gingen die Patientinnen und Patienten in die LTE-Jahr 1 über. Anschließend konnten die Patientinnen und Patienten die Teilnahme an dieser Studie beenden oder mit der optionalen LTE-Jahr 2 fortfahren. Die Patientinnen und Patienten durften während der ersten 24 Wochen der Studie nicht von ihrem C5-Inhibitor auf einen anderen C5-Inhibitor wechseln. Der einzige zugelassene Wechsel war der von Eculizumab auf Ravulizumab (nur in den Ländern möglich, in denen Ravulizumab im Handel erhältlich ist). Wenn Patientinnen und Patienten nach Beendigung der Studie in Woche 24 auf einen anderen zugelassenen C5-Inhibitor wechseln, wird das neue Medikament ebenfalls als Hintergrundtherapie betrachtet.

Die Studie ist hinsichtlich ihres Designs der Evidenzstufe Ib zuzuordnen (4). Die Vollständigkeit des Studienpools wurde durch eine systematische Studienregisterrecherche und bibliographische Literaturrecherche bestätigt.

Studienqualität

Verzerrungspotenzial auf Studienebene

In der ALPHA-Studie wurden keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten, identifiziert. Das Studiendesign für die 12-wöchige TP1 (Randomisierung, Verdeckung der Gruppenzuteilung, Placebo-Kontrolle, Verblindung von Patientinnen und Patienten, Behandlern und Prüfern sowie die Übereinstimmung in Form von Aussehen, Verpackung sowie Dosierung der Studienmedikationen) wurde konsequent umgesetzt, und die Auswertung der Endpunkte erfolgte transparent. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde daher für die Studie und die TP1 mit niedrig beurteilt.

Die anschließenden Behandlungsphasen der ALPHA-Studie werden in einem offenen und nicht-kontrollierten Design geführt und unterliegen einer potenziellen Verzerrung. Die Ergebnisse dazu werden im vorliegenden Dossier ergänzend dargestellt.

Validität der Endpunkte

Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wurde für alle Endpunkte im Rahmen der TP1 als niedrig eingestuft. Die Daten aus anschließenden Behandlungsphasen der ALPHA-Studie werden in einem offenen und nicht-kontrollierten Design geführt und unterliegen daher einer potenziellen Verzerrung. Die Ergebnisse dazu werden ergänzend dargestellt. Es wird jedoch für die Endpunkte „Gesamt mortalität“, „Hämoglobinwert-assoziierten Endpunkte“, „Transfusionsvermeidung und -bedarf“, „Veränderung des LDH-Wertes“ und „Veränderung der absoluten Retikulozytenzahl“ aufgrund der Methodik der Erhebung keine Verzerrung angenommen.

Fazit

Für RCTs gilt nach Verfahrensordnung die Evidenzstufe Ib (4). Die Qualität der Studie und damit ihre Aussagekraft kann aufgrund des Studiendesigns und des niedrigen Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene für die zur Nutzenbewertung herangezogene TP1 als hoch eingeschätzt werden, d. h. die Studie besitzt eine hohe qualitative Ergebnissicherheit.

Folglich kann für alle Endpunkte ein „Hinweis“ abgeleitet werden.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Danicopan als Zusatztherapie zu Ravulizumab oder Eculizumab zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit PNH, die eine residuale hämolytische Anämie aufgrund einer EVH haben, wird die zulassungsbegründende internationale, multizentrische, randomisierte (2:1), doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase III-Studie ALPHA herangezogen, in welcher Danicopan als Zusatztherapie zu Ravulizumab oder Eculizumab (C5-Inhibitor) mit Placebo in Kombination mit einem C5-Inhibitor verglichen wird. Das Studiendesign besteht aus einer verblindeten 12-wöchigen Behandlungsphase (Treatment Period (TP)1), gefolgt von weiteren 12 Behandlungswochen (TP2), zu welchen alle Patientinnen und Patienten aus dem Placebo-Studienarm ebenfalls Danicopan erhielten. Anschließend waren zwei Long-term Extension (LTE) Phasen vorgesehen, welche beide ein Jahr andauern, wobei die zweite LTE-Phase optional war.

Die hier präsentierten Ergebnisse basieren auf dem 3. Datenschnitt vom 31. März 2023, zu welchem alle in die Studie randomisierten Patientinnen und Patienten die Behandlungswoche 24 erreicht und damit die randomisierte Behandlungsphase 1 (TP1) und unverblindete Behandlungsphase 2 (TP2) abgeschlossen haben. Der Fokus der Bewertung des Zusatznutzens liegt in der Ergebnisdarstellung der randomisierten, verblindeten 12-wöchigen TP1. Ergänzend werden die Daten aus den unverblindeten Behandlungsphasen dargestellt, um den Langzeiteffekt der Wirksamkeit und Sicherheit von Danicopan über 104 Wochen zu beurteilen und den Effekt bei Patientinnen und Patienten zu zeigen, die ab Woche 12 Danicopan anstelle von Placebo als Zusatztherapie erhalten. Mit dem 4. und damit finalen Datenschnitt im März 2024 ist die unverblindete LTE-Phase der Studie ALPHA nun ebenfalls abgeschlossen. Der noch nicht vorliegende finale Studienbericht wird nachgereicht, sobald er verfügbar ist.

Für RCTs gilt nach Verfahrensordnung die Evidenzstufe Ib. Die Qualität der Studie und damit ihre Aussagekraft kann aufgrund des Studiendesigns und des niedrigen Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene für die zur Nutzenbewertung herangezogene TP1 als hoch eingeschätzt werden, d. h. die Studie besitzt eine hohe qualitative Ergebnissicherheit.

Folglich kann für alle Endpunkte ein „Hinweis“ abgeleitet werden.

In nachfolgenden Abschnitt wird detailliert auf die Beschreibung des Zusatznutzens von Danicopan als Zusatztherapie zu einem C5-Inhibitor basierend auf den Ergebnissen der Studie ALPHA eingegangen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden patientenrelevante Endpunkte der Dimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit herangezogen.

Mortalität

Der Endpunkt Gesamtmortalität war in der Studie ALPHA definiert als Todesfälle jeglicher Ursache, die im Verlauf der Studie aufgetreten sind und wurde im Rahmen der unerwünschten Ereignisse (UE) erfasst. Es sind keine Todesfälle über die Behandlungsdauer von 104 Wochen bis zum 3. Datenschnitt vom 31.03.2023 aufgetreten. Daraus ergibt sich kein Zusatznutzen von Danicopan als Zusatztherapie gegenüber des Vergleichsarms.

Fazit zur Endpunktkategorie Mortalität

Für die Endpunktkategorie Mortalität ergibt sich auf Basis der Ergebnisse aus der Studie ALPHA insgesamt **kein Zusatznutzen** für Danicopan als Zusatztherapie zu Ravulizumab oder Eculizumab.

Morbidität

Hämoglobinwert-assoziierte Endpunkte

Ein Hb-Wert unterhalb des Normbereichs mit klinischen Symptomen einer Anämie ist ein charakteristisches Merkmal der Patientinnen und Patienten mit einer PNH (8, 9). Die Behandlung mit C5-Inhibitoren zielt auf die Verhinderung der IVH ab. Im Verlauf der Behandlung mit C5-Inhibitoren kann es zu niedrigen Hb-Werten durch den Mechanismus der EVH bei ca. 10–20 % der Patientinnen und Patienten kommen (12). EVH-assoziierte Symptome sind unter anderem Atemnot, Fatigue, Herzversagen, Depression, starke Einschränkungen kognitiver Funktionen mit letztlich einer erheblichen Beeinträchtigung der Lebensqualität (13, 14). Die Erhöhung des Hb-Wertes ist daher in diesem Zusammenhang von entscheidender Bedeutung.

Hämoglobin-assoziierte Endpunkte umfassen in der Studie ALPHA die „Veränderung des Hb-Wertes gegenüber Baseline“, den „Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem Anstieg des Hämoglobinwertes von ≥ 2 g/dl bei gleichzeitigem Fehlen von Transfusionen“ sowie den „Anteil der Patientinnen und Patienten mit Hämoglobin-Normalisierung“.

Zum Datenschnitt vom 31.03.2023 zeigte sich bei der Analyse der Veränderung des Hb-Wertes von Baseline bis Woche 12 eine Erhöhung des Hb-Wertes von 2,814 g/dl ($\pm 0,196$ g/l) im Danicopan-Arm und 0,413 g/dl ($\pm 0,309$ g/dl) im Vergleichsarm. Danicopan als Zusatztherapie zu einem C5-Inhibitor führte zu einer statistisch signifikanten und klinisch relevanten Erhöhung des Hb-Wertes im Vergleich zur alleinigen Therapie mit einem C5-Inhibitor (Δ LS-Mean = 2,402 g/dl, 95 %-KI [1,675; 3,129], $p < 0,0001$; Hedges' $g = 1,41$, 95 %-KI [0,90; 2,01]). Besonders hervorzuheben ist dabei der schnelle Wirkungseintritt (bereits zu Woche 1). Auch während der anschließenden TP2 (bis Woche 24) und der LTE (bis Woche 104) zeigte sich der nachhaltige Effekt unter Danicopan. Die zuvor beobachtete Verbesserung des Hb-Wertes blieb weiterhin stabil. Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm, die ab Woche 12 Danicopan als Zusatztherapie erhielten, erreichten nun ebenfalls die klinisch hoch relevante, sehr schnelle Verbesserung des Hb-Wertes bereits eine Woche nach Therapiewechsel.

Bei mehr als der Hälfte der Patientinnen und Patienten unter Danicopan als Zusatztherapie (54,4 %) stieg der Hb-Wert bis Woche 12 um mehr als 2 g/dl an, bis einschließlich Woche 24 bei insgesamt 41,8 %, jeweils ohne Transfusionen. Im Vergleichsarm war dies bei keiner Patientin und keinem Patienten der Fall. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war klinisch hochrelevant und statistisch signifikant (RD = 0,47, 95 %-KI [0,32; 0,62], $p < 0,0001$) zugunsten von Danicopan als Zusatztherapie. In der Vergleichsgruppe, die ebenfalls ab der 12. Woche zusätzlich Danicopan erhielt, stieg der Hb-Wert in 33,3 % der Fälle um mehr als 2 g/dl bis Woche 24 an, ohne dass eine Transfusion erforderlich war.

Zu Studienbeginn lagen die Hb-Werte in beiden Behandlungsarmen deutlich unterhalb des Normbereichs (Männer: 13,6 – 18,0 g/dl; Frauen: 12,0 – 16,0 g/dl). Während unter Danicopan als Zusatztherapie bis Woche 12 bei 26,3 % der Patientinnen und Patienten eine Normalisierung des Hämoglobins eintrat, wurde dies bei keinem Patienten im Vergleichsarm

beobachtet. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war klinisch hochrelevant und statistisch signifikant (RD = 0,18, 95 %-KI [0,02; 0,35], $p = 0,0032$) zugunsten von Danicopan als Zusatztherapie. Zu Woche 24 erreichten weiterhin noch 20,0 % der Patientinnen und Patienten im Danicopan-Arm eine Normalisierung des Hb-Wertes.

Insgesamt konnte durch Danicopan als Zusatztherapie im Vergleich zur alleinigen Therapie mit einem C5-Inhibitor der Hämoglobin-Wert statistisch signifikant erhöht werden. Dieser blieb auch über die gesamte Behandlungsdauer stabil. Besonders hervorzuheben ist dabei der rasche Wirkeintritt sowohl unter der Behandlung mit Danicopan als auch beim Wechsel von Placebo zu Danicopan ab Woche 13. Die statistisch signifikanten Vorteile zugunsten von Danicopan + C5-Inhibitor konnten zu Woche 12 ebenfalls für den klinisch relevanten Anstieg des Hb-Wertes um mehr als 2 g/dl bei gleichzeitiger Transfusionsfreiheit und bei der Hämoglobin-Normalisierung erreicht werden. Die Wirkung von Danicopan war dabei nachhaltig und stabil über die Behandlungsdauer.

Transfusionsvermeidung und -bedarf

Erythrozyten-Transfusionen reduzieren die PNH-bedingte Anämie, indem sie die Zerstörung der Erythrozyten im Blut ausgleichen (15). Erythrozyten-Transfusionen sind jedoch mit schwerwiegenden unerwünschten Nebenwirkungen verbunden (19). Die Behandlung mit C5-Inhibitoren wirkt dem für PNH-Patientinnen und Patienten typischen hohen Eisenverlust entgegen, sodass es bei Erythrozyten-Transfusionen zu einer Eisenüberladung kommen kann, die wiederum zu schwerwiegenden Symptomen führt (23-25). Bislang waren ein Teil der Patientinnen und Patienten unter Therapie mit C5-Inhibitoren u. a. aufgrund der mangelnden Kontrolle der EVH weiterhin auf Erythrozyten-Transfusionen angewiesen (26, 27).

Die Patientinnen und Patienten wiesen zu Beginn der Studie einen hohen Transfusionsbedarf auf. So hatten insgesamt 87 % innerhalb von 24 Wochen vor Beginn der Studienbehandlung Transfusionen erhalten. Zum Datenschnitt vom 31.03.2023 zeigte sich, dass unter Danicopan als Zusatztherapie bis Woche 12 insgesamt 78,9 % der Patientinnen und Patienten transfusionsfrei waren. Im Vergleichsarm, unter alleiniger Therapie mit einem C5-Inhibitor, war dies bei weniger als einem Drittel der Patientinnen und Patienten (30,8 %) der Fall. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war klinisch hoch relevant und statistisch signifikant (RD = 0,46, 95 %-KI [0,29; 0,64], $p < 0,0001$) zugunsten von Danicopan als Zusatztherapie. Zwischen Baseline und Woche 24 blieben 69,1 % der Patientinnen und Patienten im Danicopan-Arm vs. 30,8 % im Vergleichsarm transfusionsfrei.

Sowohl bei der Analyse der Veränderung der Anzahl der transfundierten Erythrozyteneinheiten als auch bei der Veränderung der Anzahl der Transfusionsereignisse zwischen 12 Wochen vor und 12 Wochen nach Therapiebeginn konnte ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zugunsten von Danicopan als Zusatztherapie im Vergleich zur alleinigen Therapie mit einem C5-Inhibitor für die Anzahl transfundierter Erythrozyteneinheiten (Δ LS-Mean = -1,32 g/l, 95 %-KI [-2,08; -0,57], $p = 0,0008$; Hedges' g = -0,78, 95 %-KI [-1,28; -0,31]) und Anzahl an Transfusionsereignissen (Δ LS-Mean = -0,77 g/l, 95 %-KI [-1,26; -0,28], $p = 0,0024$; Hedges' g = -0,66, 95 %-KI [-1,16; -0,20]) festgestellt

werden. Auch bei den Patientinnen und Patienten aus dem Vergleichsarm, die ab Woche 12 ebenfalls Danicopan als Zusatztherapie erhielten, konnten sowohl die Anzahl an transfundierten Erythrozyteneinheiten als auch die Anzahl an Transfusionsereignissen reduziert werden.

Zusammenfassend waren unter Danicopan als Zusatztherapie im Vergleich zur alleinigen Therapie mit einem C5-Inhibitor nicht nur statistisch signifikant mehr Patientinnen und Patienten transfusionsfrei, auch die Anzahl an transfundierten Erythrozyteneinheiten und die Anzahl der Transfusionsereignisse konnten ebenfalls statistisch signifikant reduziert werden. Weiterhin konnte ein langfristiger Behandlungseffekt gezeigt werden.

Veränderung des LDH-Wertes

Das Enzym LDH dient als ein biochemischer Marker für das Vorliegen einer Hämolyse (9, 20). Die LDH-Werte bei IVH können bis um ein Zehnfaches erhöht sein, verglichen mit der oberen Normgrenze (8). Obwohl vor allem die IVH mit einem signifikanten Anstieg des LDH-Wertes einhergeht, kann auch bei einer EVH ein leichter Anstieg der Werte ($\leq 1,5$ fach der oberen Normgrenze) beobachtet werden. Somit kann der LDH-Wert entscheidend bei der Unterscheidung zwischen intravasaler und extravasaler Hämolyse sein (20, 39). Die LDH hat eine wichtige klinische Bedeutung im vorliegenden Kontext und dient der Erfassung und Klassifikation des Schweregrades der hämolytischen Aktivität, da viele krankheitsspezifische Symptome und Risiken der PNH direkt aus der Hämolyse resultieren und somit entsprechende Manifestationen mit erhöhten LDH-Werten korrelieren.

Die Analyse der Veränderung des LDH-Wertes von Baseline bis Woche 12 zeigte zwar eine deutlichere Reduktion unter Danicopan als Zusatztherapie gegenüber der alleinigen Therapie mit einem C5-Inhibitor, der Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant (Δ LS-Mean = -9,82, 95 %-KI [-37,72; 18,08], $p = 0,4835$). Durch die rasche Senkung des LDH-Wertes zu Beginn der Therapie mit Danicopan war der Unterschied bis Woche 4 statistisch signifikant. Im Anschluss zeigte sich im Danicopan-Arm eine leichte Erhöhung und Stabilisierung des LDH-Wertes (265,4 U/l), deutlich unter dem Baseline-Wert (304,0 U/l). Während der anschließenden TP2 (bis Woche 24) und der LTE (bis Woche 104) war auch der nachhaltige Effekt unter Danicopan ersichtlich, die zuvor gezeigte Reduktion des LDH-Wertes blieb weiterhin stabil. Die schnelle Reduktion des LDH-Wertes wird auch im Vergleichsarm durch die zusätzliche Therapie mit Danicopan ersichtlich.

Über den gesamten Studienverlauf (Baseline bis zu Woche 104) lagen die LDH-Werte im Mittel zu keinem Zeitpunkt über dem 1,5fachen der oberen Normgrenze, was bedeutet, dass die IVH verhindert und über den Studienzeitraum reguliert werden konnte. Die leichte Erhöhung der LDH zu Baseline war durch die EVH hervorgerufen, die durch Gabe von Danicopan wieder reduziert werden konnte. Infolgedessen konnte das Zusatztherapiekonzept von Danicopan (Kontrolle der klinisch signifikanten EVH) zu einem C5-Inhibitor (Kontrolle der IVH) nachgewiesen werden.

Veränderung der absoluten Retikulozytenzahl

Retikulozyten sind Vorläuferzellen der Erythrozyten und eine Erhöhung der Anzahl dieser unreifen Erythrozyten ist ein Indikator für die Knochenmarkaktivität zur Regeneration der zerstörten Erythrozyten. Sowohl intravasale als auch extravasale Hämolyse führen zu einer erhöhten Retikulozytenzahl (8). Bei Patientinnen und Patienten mit klinisch relevanter EVH bleibt unter C5-Inhibitor-Behandlung eine erhöhte Retikulozytenzahl bestehen (11). Die DGHO-Leitlinie zur PNH betrachtet daher neben der Kontrolle des Blutbildes und der LDH-Werte auch die Retikulozytenzahl zur Beurteilung des Therapieansprechens von PNH-Therapien. Ein gutes Ansprechen wird durch Erhöhung des Hämoglobins und Senkung der Retikulozytenzahl erreicht (20).

Für die Veränderung der absoluten Retikulozytenzahl von Baseline bis Woche 12 konnte unter Danicopan als Zusatztherapie eine statistisch signifikante und klinisch relevante Reduktion der absoluten Retikulozytenzahl im Vergleich zur alleinigen Therapie mit einem C5-Inhibitor (Δ LS-Mean = $-89,6 \times 10^9/l$, 95 %-KI [-118,5; -60,8], $p < 0,0001$; Hedges' $g = -0,91$, 95 %-KI [-1,49; -0,40]) beobachtet werden. Besonders hervorzuheben ist dabei der rasche Wirkeintritt analog dem Hb-Wert. Bereits nach Woche 1 und durchgehend bis Woche 12 konnte die absolute Retikulozytenzahl statistisch signifikant durch Danicopan als Zusatztherapie reduziert werden. Der nachhaltige Effekt konnte in der anschließenden Behandlungsphase TP2 (bis Woche 24) und der LTE (bis Woche 104) unter Danicopan gezeigt werden und die zuvor gezeigte Reduktion blieb weiterhin stabil.

Die klinisch relevante Reduktion durch die zusätzliche Therapie mit Danicopan zeigte sich auch beim Therapiewechsel von Placebo auf Danicopan, mit einer deutlichen Reduktion der absoluten Retikulozytenzahl zwischen Woche 12 und Woche 24 auf ein dem Interventionsarm vergleichbaren Niveau und einer langfristigen Stabilität. Auch hier wird der schnelle Wirkeintritt sichtbar.

FACIT-Fatigue-Skala

Der FACIT-Fatigue (Version 4.0) ist ein Fatigue-spezifisches Modul des FACIT, mit dem die Fatigue und deren Auswirkungen durch die Patientinnen und Patienten erfasst werden kann. Mit der FACIT-Fatigue-Skala können relevante und wichtige Symptome, das alltägliche Funktionsniveau sowie der Gesundheitszustand und die Lebensqualität von PNH-Patientinnen und Patienten adäquat abgebildet werden. Niedrigere Werte auf der Skala zeigen eine höhere Symptombelastung an.

Die Auswertung der Veränderung der Fatigue anhand der FACIT-Fatigue-Skala von Baseline bis Woche 12 ergab eine statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserung zugunsten von Danicopan als Zusatztherapie gegenüber dem Vergleichsarm (Δ LS-Mean = 5,71, 95 %-KI, [2,56; 8,86], $p = 0,0006$; Hedges' $g = 0,76$, 95 %-KI [0,28; 1,28]). Besonders positiv hervorzuheben ist, dass bei dieser typischerweise stark ausgeprägten Symptomatik der PNH-Patientinnen und Patienten die Verbesserungen bereits sehr schnell ab Woche 2 und kontinuierlich bis Woche 12 statistisch signifikant zum Vorteil unter Danicopan als Zusatztherapie zu beobachten waren. Die langfristige und nachhaltige Wirksamkeit von

Danicopan als Zusatztherapie wird ersichtlich. Die gezeigten Verbesserungen der Fatigue und deren Auswirkungen auf das alltägliche Leben blieben auch während der anschließenden TP2 (bis Woche 24) und der LTE (bis Woche 104) stabil. Die deutliche Verbesserung der Fatigue durch die zusätzliche Therapie mit Danicopan konnte ebenfalls bei den Therapiewechslern (nach Woche 12) mittels einer deutlichen Erhöhung des Scores beobachtet werden.

Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30

Die für die PNH charakteristischen und insbesondere bei klinisch signifikanter EVH stark ausgeprägten Symptome wie Anämie, Dyspnoe und Fatigue können für die Patientinnen und Patienten sehr belastend sein (20). Die Erhaltung des guten Gesundheitszustandes und die Verbesserung der Symptomatik sind infolge wichtige Therapieziele und für die betroffenen Patientinnen und Patienten mit klinisch signifikanter EVH äußerst relevant. Der EORTC QLQ-C30 (Version 3.0) besteht aus Single- und Multi-Item-Skalen und umfasst unterschiedliche Subskalen, deren Inhalte von den Patientinnen und Patienten selbst berichtet werden: 5 Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion), eine Skala, die der Erfassung des globalen Gesundheitsstatus und der Lebensqualität dient, drei Symptomskalen (Fatigue, Schmerzen, Übelkeit und Erbrechen) sowie einzelne Items zur Bewertung weiterer Symptome (Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Obstipation, Diarrhö) sowie finanzieller Schwierigkeiten. Die Symptomatik wurde daher anhand der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 Fragebogens erfasst. Für die Symptomskalen entsprechen höhere Werte einer größeren Ausprägung des Symptoms.

Für die Veränderung der Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 von Baseline bis Woche 12 wurde durch Danicopan als Zusatztherapie eine statistisch signifikante Verbesserung folgender Symptome gegenüber dem Vergleichsarm erreicht:

- Fatigue (Δ LS-Mean = -14,9, 95 %-KI [-24,8; -5,0], $p = 0,0038$) mit klinischer Relevanz: Hedges' $g = -0,84$, 95 %-KI [-1,37; -0,36]
- Dyspnoe (Δ LS-Mean = -14,1, 95 %-KI [-25,0; -3,2], $p = 0,0119$)
- Schlaflosigkeit (Δ LS-Mean = -11,9, 95 %-KI [-22,9; -0,9], $p = 0,0351$)
- Obstipation (Δ LS-Mean = -10,0, 95 %-KI [-19,8; -0,2], $p = 0,0462$)

Dabei ist auch hier besonders positiv hervorzuheben, dass bei den Symptomen „Fatigue“ und „Dyspnoe“ die Verbesserungen der Symptomatik bereits sehr rasch statistisch signifikant zugunsten von Danicopan als Zusatztherapie ausfielen. Die Verbesserungen für die Symptome „Fatigue“, „Dyspnoe“ und „Schlaflosigkeit“ blieben bis Woche 104 stabil und verbesserten sich teilweise sogar noch weiter. Bei den Symptomen „Übelkeit und Erbrechen“, „Schmerz“, „Appetitverlust“, „Diarrhö“ und „finanzielle Schwierigkeiten“ zeigten sich bei den Analysen der Veränderung zu Woche 12 keine signifikanten Unterschiede gegenüber Baseline. Die deutliche Verbesserung der Symptomatik konnte auch durch die zusätzliche Therapie mit Danicopan im Kontrollarm nach Behandlungswechsel ab der TP2 beobachtet werden. Für die

Symptome „Fatigue“, „Dyspnoe“ und „Schlaflosigkeit“ zeigten sich ebenfalls bis Woche 24 deutliche Abnahmen der Scores und somit Verbesserungen. Die langfristige Wirksamkeit von Danicopan als Zusatztherapie konnte bestätigt werden.

EQ-5D VAS

Die Patientinnen und Patienten im AWG von Danicopan werden durch Komplikationen des Krankheitsverlaufs stark in ihren Fähigkeiten, wie normalen Alltagsaktivitäten nachzugehen, eingeschränkt. Bei allgemein besserem Gesundheitszustand nehmen erforderliche Therapiemaßnahmen ab sowie Alltagsaktivitäten zu (40). Der allgemeine Gesundheitszustand ist daher direkt gekoppelt an deren Lebensqualität. Die European Quality of Life Five-Domain 3-Level Scale (EQ-5D-3L) stellt ein standardisiertes Instrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie des Gesundheitszustandes dar und besteht aus einer deskriptiven Beschreibung des Gesundheitszustandes und einer VAS. Der allgemeine Gesundheitszustand wurde anhand der VAS des EQ-5D-Fragebogens ermittelt. Die Patientinnen und Patienten schätzen den Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 bis 100 ein, wobei 100 für den besten vorstellbaren Gesundheitszustand steht.

Der allgemeine Gesundheitszustand, erfasst anhand der EQ-5D VAS, konnte bis Woche 12 unter Danicopan stetig verbessert werden, der Unterschied zum Vergleichsarm war jedoch formal nicht statistisch signifikant ($p = 0,0526$). Durch die Zugabe von Danicopan im Vergleichsarm nach Woche 12 konnte der allgemeine Gesundheitszustand auch im Vergleichsarm deutlich verbessert werden (bis Woche 24). Die nachhaltige Wirkung von Danicopan auf den allgemeinen Gesundheitszustand wird bei Betrachtung der LTE-Phase (bis Woche 104) deutlich.

WPAI:ANS

Da die Behandlung mit C5-Inhibitoren auf die IVH abzielt, weisen folglich die Patientinnen und Patienten mit klinisch signifikanter EVH ein unvollständiges Ansprechen auf. Die damit weiterhin vorliegende Anämie bei den Patientinnen und Patienten im AWG ist u. a. mit Fatigue und Transfusionsbedarf verbunden, was sich dementsprechend negativ auf Alltagsaktivitäten und letztendlich auch auf die Lebensqualität auswirkt (50-52). Die Erfassung des Aktivitätsniveaus ist wichtig, um ein umfassendes Gesamtbild ihres Gesundheitszustandes zu erhalten. Der WPAI:ANS ist ein krankheitsspezifischer Fragebogen, der die Auswirkungen der Anämiesymptome auf die Arbeitsfähigkeit der Patientinnen und Patienten und ihre Bewältigung von Alltagsaktivitäten erfasst. Dies kann anhand der Frage 6 (Stärke der Auswirkung der Anämiesymptome auf normale tägliche Aktivitäten (ausgenommen Berufstätigkeit) bewertet werden. Eine höhere Zahl zeigt eine stärkere Verringerung der Produktivität und der täglichen Aktivitäten an.

Für die Veränderung der Beeinträchtigung der normalen täglichen Aktivitäten durch Anämiesymptome von Baseline bis Woche 12, die mit Frage 6 des WPAI:ANS erfasst wurde, erreichte Danicopan als Zusatztherapie eine statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserung gegenüber dem Vergleichsarm (Δ LS-Mean = -1,39, 95 %-KI [-2,59; -0,19], $p = 0,0238$; Hedges' $g = -0,69$, 95 %-KI [-1,22; -0,21]). Als besonders positiv ist

hervorzuheben, dass die Verbesserungen bereits ab Woche 8 statistisch signifikant zugunsten von Danicopan als Zusatztherapie waren. Die langfristige und nachhaltige Wirksamkeit von Danicopan als Zusatztherapie konnte nachgewiesen werden. Die gezeigte Verbesserung der Beeinträchtigung im Alltag durch Anämiesymptome blieb auch bis einschließlich Woche 104 stabil. Bei Betrachtung der Patientinnen und Patienten aus dem Vergleichsarm, welche ab Woche 12 ebenfalls Danicopan als Zusatztherapie erhalten haben, wird auch dort die deutliche Verbesserung durch die zusätzliche Therapie mit Danicopan anhand der Abnahme der Beeinträchtigung zwischen Woche 12 und Woche 24 ersichtlich.

Fazit zur Endpunktkategorie Morbidität

In der Gesamtschau ergibt sich für die Endpunktkategorie Morbidität auf Basis der statistisch signifikanten Vorteile bezüglich der klinisch relevanten Erhöhung des Hb-Wertes, der Verringerung der absoluten Retikulozytenzahl, der Vermeidung von Transfusionen, der Verbesserung der „Fatigue“ (erfasst anhand des FACIT-Fatigue-Score), „Fatigue“, „Dyspnoe“, „Schlaflosigkeit“ und „Obstipation“ (erfasst anhand des EORTC QLQ-C30) und Auswirkung der Anämiesymptome auf normale tägliche Aktivitäten (ausgenommen Berufstätigkeit, erfasst anhand des WPAI:ANS) aus der Studie ALPHA insgesamt ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Danicopan als Zusatztherapie zu Ravulizumab oder Eculizumab gegenüber der alleinigen Therapie mit einem der beiden zuvor genannten C5-Inhibitoren. Darüber hinaus konnte eine numerische Reduktion des LDH-Wertes und Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustandes (EQ-5D VAS) unter Danicopan erreicht werden.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30

Die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patientinnen und Patienten erfolgte wiederum anhand des EORTC QLQ-C30. Die Zunahme des Scores bedeutet jeweils eine Verbesserung der Lebensqualität.

Für die Auswertung der Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 von Baseline bis Woche 12 durch Danicopan als Zusatztherapie konnte eine statistisch signifikante Verbesserung folgender Skalen gegenüber des Vergleichsarms erzielt werden:

- Körperliche Funktion (Δ LS-Mean = 12,8, 95 %-KI [6,3; 19,3], $p = 0,0002$) mit klinischer Relevanz: Hedges' $g = 1,10$ 95 %-KI [0,62; 1,65]
- Emotionale Funktion (Δ LS-Mean = 8,7, 95 %-KI [2,1; 15,4], $p = 0,0108$)
- Soziale Funktion (Δ LS-Mean = 15,5, 95 %-KI [6,2; 24,8], $p = 0,0014$) mit klinischer Relevanz: Hedges' $g = 0,77$, 95 %-KI [0,29; 1,29]

Insbesondere ist positiv hervorzuheben, dass die Verbesserungen der körperlichen und sozialen Funktion sehr rasch ab Woche 2 und kontinuierlich bis Woche 12 statistisch signifikant

zugunsten von Danicopan als Zusatztherapie ausfielen. Die Verbesserungen blieben bis Woche 104 stabil und verbesserten sich zum Teil sogar noch weiter. Bei den Skalen zum globalen Gesundheitsstatus, zur Rollenfunktion und zur kognitiven Funktion wurden durch Danicopan als Zusatztherapie stetige Verbesserungen des Scores bis zur Woche 12 beobachtet, der Unterschied zum Vergleichsarm war jedoch nur zu einzelnen Zeitpunkten statistisch signifikant zugunsten von Danicopan. Damit konnte bei allen Skalen bis Woche 12 stetige Verbesserungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erreicht werden. Bei Betrachtung der Patientinnen und Patienten aus dem Vergleichsarm, welche ab Woche 12 ebenfalls Danicopan als Zusatztherapie erhalten haben, wird auch dort die deutliche Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch die zusätzliche Therapie mit Danicopan ersichtlich. Bei allen Skalen zeigten bis Woche 24 Erhöhungen der Scores. Die Effekte waren besonders bei der Rollenfunktion und körperlichen Funktion sehr deutlich zu beobachten. Die langfristige und nachhaltige Wirksamkeit von Danicopan als Zusatztherapie konnte somit ebenfalls hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nachgewiesen werden.

Fazit zur Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität

Unter Danicopan als Zusatztherapie zu einem C5-Inhibitor ergibt sich aufgrund der statistisch signifikanten Vorteile bezüglich der körperlichen, emotionalen und sozialen Funktion, erfasst anhand des EORTC QLQ-C30, sowie der Verbesserungen in der Langzeitbeobachtung für die Endpunktkategorie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Sicherheit

UE

Gemäß des 5. Kapitels § 3 Nr. 1 der VerfO des G-BA stellt der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich [...] der Verringerung von Nebenwirkungen“ dar (4). Unerwünschte Wirkungen bedeuten einen individuell wahrgenommenen oder objektiv feststellbaren physischen oder psychischen Schaden für die Patientin und den Patienten, der zu Verkürzung der Lebenserwartung, Erhöhung der Morbidität oder Beeinträchtigung der Lebensqualität führt oder führen kann (5).

UE jeglichen Schweregrades

Innerhalb der TP1 (bis Woche 12) traten unter Danicopan bei 75,4 % der Patientinnen und Patienten UE jeglichen Schweregrades auf, im Vergleichsarm lag der Anteil bei 62,1 % der Patientinnen und Patienten. Der Unterschied zwischen den Armen war dabei nicht statistisch signifikant (RR = 1,22 95 %-KI [0,90; 1,82] p = 0,2175). Bei Betrachtung der gesamten Behandlungsdauer inkl. LTE traten unter Danicopan bei 96,5 % der Patientinnen und Patienten UE jeglichen Schweregrades auf, im Vergleichsarm betrug der Anteil 92,6 %.

Die differenzierte Betrachtung der jeglichen UE auf Basis von System Organ Class (SOC) und Preferred Terms (PT) ergab bei insgesamt zwei PT „Anämie“ (RR = 0,13 95 %-KI [0,01; 0,90] p = 0,0423) und „Asthenie“ (RR = 0,00 95 %-KI [0,00; 0,52] p = 0,0112) statistisch signifikante Unterschiede, jeweils zum Vorteil für die Zusatztherapie mit Danicopan.

Nicht schwere UE (CTCAE Grad < 3)

Nicht schwere UE (CTCAE Grad < 3) traten unter Danicopan innerhalb der TP1 bei 73,7 % der Patientinnen und Patienten vs. 62,1 % der Patientinnen und Patienten unter alleiniger Therapie mit C5-Inhibitoren auf. Der Unterschied zwischen den Armen war dabei nicht statistisch signifikant (RR = 1,19 95 %-KI [0,87; 1,79] p = 0,3234).

Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)

Bei 17,5 % der Patientinnen und Patienten unter Danicopan und 13,8 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm traten schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) auf. Der Unterschied zwischen den Armen war dabei nicht statistisch signifikant (RR = 1,27 95 %-KI [0,45; 7,56] p = 0,7646).

Hinsichtlich der schweren UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach SOC und PT, die bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten in mindestens einem Studienarm auftraten, ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede. Es wurden positive Wirksamkeitseffekte mit dem geringeren Anteil an schweren Anämien unter Danicopan als Zusatztherapie beobachtet.

Schwerwiegende UE (SUE)

SUE traten innerhalb der TP1 unter Danicopan bei 5,3 % der Patientinnen und Patienten auf, im Vergleichsarm waren es 6,9 % der Patientinnen und Patienten. Der Unterschied zwischen den Armen war dabei nicht statistisch signifikant (RR = 0,76 95 %-KI [0,13; 7,61] p = 1,000). SUE mit einer Inzidenz von mehr als 5 % in mindestens einem Studienarm traten innerhalb der TP1 nicht auf. Bei Betrachtung der gesamten Behandlungsdauer inkl. LTE traten unter Danicopan bei 15,8 % der Patientinnen und Patienten SUE auf, im Vergleichsarm bei doppelt so vielen Patientinnen und Patienten (29,6 %). Es traten keine SUE nach SOC und PT mit einer Inzidenz von mehr als 5 % in mindestens einem Studienarm auf.

Therapieabbruch aufgrund UE

Insgesamt gab es nur wenige Therapieabbrüche zum Datenschnitt vom 31.03.2023. Während der TP1 brachen 5,3 % der Patientinnen und Patienten unter Danicopan die Therapie aufgrund UE ab, im Vergleichsarm lag der Anteil bei 3,4 %. Der häufigste Grund für einen Therapieabbruch umfasste in beiden Behandlungsgruppen die SOC „Untersuchungen“, welcher im Zusammenhang mit erhöhten Laborparametern steht. Dabei konnte jedoch keine Häufung eines bestimmten erhöhten Laborparameters beobachtet werden. Der Unterschied zwischen den Armen war dabei nicht statistisch signifikant (RR = 1,53 95 %-KI [0,16; 39,19] p = 1,000). Bei Betrachtung der gesamten Behandlungsdauer inkl. LTE kam es nicht zu weiteren Therapieabbrüchen aufgrund UE unter Danicopan, im Vergleichsarm brach ein zusätzlicher Patient die Therapie aufgrund eines UE ab.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI)

Als AESI waren Meningokokken-Infektionen und die Erhöhung der Leberenzyme in der Studie ALPHA präspezifiziert.

Das AESI „Meningokokken-Infektionen“ trat weder innerhalb der TP1 noch bei Betrachtung der gesamten Behandlungsdauer inkl. LTE unter Danicopan als Zusatztherapie und im Vergleichsarm auf.

Der Unterschied bzgl. des AESI „Leberenzyme erhöht“ (jegliche AESI) war innerhalb der TP1 nicht statistisch signifikant (RR = 1,36 95 %-KI [0,41; 7,61] p = 0,7433) und trat bei 14,0 % der Patientinnen und Patienten unter Danicopan als Zusatztherapie auf sowie bei 10,3 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm auf. Bei einem Patienten unter Danicopan (1,8 %) trat das AESI „Leberenzyme erhöht“ in Form eines SUE auf. Über die gesamte Behandlungsdauer hinweg inkl. LTE konnte das AESI jeglichen Schweregrades bei 17,5 % der Patientinnen und Patienten unter Danicopan sowie bei 14,8 % beobachtet werden.

Durchbruchhämolysen

Durchbruchhämolysen gehören zu den schwerwiegendsten Komplikationen der PNH-Therapie und können je nach Schweregrad lebensbedrohlich sein. Bei der Durchbruchhämolyse kommt es trotz Behandlung mit Komplementinhibitoren zu einem Wiederauftreten der hämolytischen Krankheitsaktivität. Die Durchbruchhämolyse kann durch unzureichende Komplementinhibierung oder durch anderweitige Komplementaktivierung – beispielsweise durch Infektionen – ausgelöst werden (72). Eine klinisch relevante Durchbruchhämolyse ist durch einen signifikanten Anstieg des LDH-Wertes und durch klinische Symptome gekennzeichnet (20). Zu den prädefinierten Symptomen zählen Fatigue, Hämoglobinurie, abdominale Schmerzen, Kurzatmigkeit (Dyspnoe) oder Anämie (73). Es existieren in verschiedenen Publikationen unterschiedliche Definitionen einer Durchbruchhämolyse. Eine Definition der Komplikation einer Durchbruchhämolyse wurde im Rahmen der Ravulizumab Phase-Ib/II-Studien ALXN1210-PNH-103 und -201 durch Röth et al. (2018) anhand von publizierter Fachliteratur und unter Konsultation von Experten im Bereich der PNH-Therapie etabliert und in beiden Phase-III-Studien zu Ravulizumab verwendet. Eine Durchbruchhämolyse ist dabei definiert als mindestens ein neu auftretendes oder sich verschlechterndes Symptom oder Anzeichen einer IVH bei Vorliegen eines um das ≥ 2 -fache der oberen Normgrenze erhöhten LDH-Wertes. Dabei muss vorher eine erfolgreiche therapiebedingte Reduktion des LDH-Wertes auf das $< 1,5$ -fache der oberen Normgrenze zu beobachten gewesen sein. Diese Definition wurden ebenfalls in der Studie PEGASUS mit dem C3-Inhibitor Pegcetacoplan herangezogen (18, 25, 69, 70). In der Studie ALPHA waren Durchbruchhämolysen-Ereignisse nicht definiert und wurden nach Ermessen des Prüfarztes erhoben. Bis zu Woche 12 wurden bei 2/49 Patientinnen und Patienten (4 %) und bei 4/80 (5 %) während der TP2 und LTE eine Durchbruchhämolyse durch einen Prüfarzt festgestellt (55). Bei Anwendung der zuvor genannten Definition für die Durchbruchhämolyse ist anzumerken, dass dabei nur eine vom Prüfarzt als Durchbruchhämolyse eingestufte Ereignis auch einem solchen per Definition entspricht. So trat bei lediglich in einem Fall eine Durchbruchhämolyse auf, was jedoch mit Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus type 2 (SARS-CoV-2) assoziiert war (LDH-Wert = $2,2 \times \text{ULN}$) (71).

Hospitalisierung

Hospitalisierungen wirken sich direkt auf die Wahrnehmung von Funktionen und Aktivitäten der Patientinnen und Patienten aus. Patientinnen und Patienten werden in der Regel nur dann stationär behandelt, wenn die Krankheitssymptome so schwerwiegend sind, dass eine ambulante Versorgung nicht mehr ausreichend ist. Zur Beurteilung der Hospitalisierung aufgrund der PNH werden die Frage 2) (Wie oft wurden Sie in eine Notaufnahme zur Behandlung der PNH eingeliefert?) und 3) (Wie oft wurden Sie in ein Krankenhaus zur Behandlung der PNH aufgenommen?) aus dem in der Studie ALPHA verwendeten Fragebogen zur Inanspruchnahme von Gesundheitsressourcen verwendet. Die Parameter wurden während des Studienzeitraums durch den Prüfarzt oder die beauftragte Person dokumentiert.

Zwischen Woche 8 und 12 kam es im Danicopan-Arm bei einem Patienten und im Placebo-Arm bei drei Patientinnen und Patienten zu einer Aufnahme ins Krankenhaus (RR = 0,15, 95 %-KI [0,01; 1,46], p-Wert = 0,0888). Keiner der Patientinnen und Patienten wurde in diesem Zeitraum in die Notaufnahme eingeliefert.

Ab Studienbeginn konnten sowohl die Notaufnahmebesuche als auch die Krankenhausaufenthalte, die vor Studienbeginn dokumentiert wurden, deutlich reduziert werden. Insgesamt wurden über den gesamten Studienverlauf bis zum Datenschnitt 31.03.2023 sehr wenige Krankenhausaufenthalte und Notaufnahmebesuche dokumentiert. Dies spricht für eine gute Kontrolle der Erkrankung sowie für das verträgliche Nebenwirkungsprofil von Danicopan als Zusatztherapie.

Fazit zur Endpunktkategorie Sicherheit

Insgesamt zeigte Danicopan als Zusatztherapie zu einem C5-Inhibitor gegenüber der alleinigen Therapie mit einem C5-Inhibitor in der Studie ALPHA ein gut verträgliches Nebenwirkungsprofil. Die meisten der aufgetretenen UE waren in ihrer Ausprägung mild bis moderat. Trotz der zusätzlichen Gabe von Danicopan zu einem C5-Inhibitor konnten keine statistisch signifikanten Nachteile festgestellt werden. Es gab nur wenige Therapieabbrecher, auch hier bestand kein signifikanter Unterschied zum Vergleichsarm. Die positiven Wirksamkeitseffekte von Danicopan zeigten sich ebenfalls im Sicherheitsprofil durch das signifikant seltenere Auftreten der PT „Anämie“ und „Asthenie“. AESI in Form von Meningokokken-Infektionen wurden über den gesamten Studienverlauf bei keinem Patienten beobachtet. Für das AESI „Leberenzyme erhöht“ zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Weiterhin trat kein relevantes Ereignis einer Durchbruchhämolyse durch die Behandlung mit Danicopan auf. Die sehr wenigen Krankenhausaufnahmen und Notaufnahmebesuche bestätigen die gute Kontrolle der klinisch signifikanten EVH unter Danicopan als Zusatztherapie. Für die Endpunktkategorie Sicherheit ergibt sich somit für Danicopan als Zusatztherapie zu einem C5-Inhibitor gegenüber der alleinigen Behandlung mit einem C5-Inhibitor insgesamt **kein Zusatznutzen**.

Subgruppen

Die berichteten patientenrelevanten Endpunkte wurden mittels Subgruppenanalysen weiter untersucht. Dazu wurden mögliche Effektmodifikatoren anhand von Interaktionstests bewertet. Bei Vorliegen einer Effektmodifikation ($p < 0,05$) wurden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen im Detail berichtet (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2). Im Rahmen der durchgeführten Subgruppenanalysen konnten lediglich wenige Interaktionen beobachtet werden. Es zeigt sich kein konsistentes Bild. Aufgrund der Vielzahl der durchgeführten Subgruppenanalysen kann nicht ausgeschlossen werden, dass die signifikanten Interaktionstests auf das Problem des multiplen Testens zurückzuführen sind und es sich um zufällige Effekte ohne medizinische Rationale handelt. Darüber hinaus kann das Auftreten von Effektmodifikationen auf unterschiedliche Subgruppengrößen oder die geringe Patientenzahl zurückzuführen sein. Insgesamt kann nicht von einer relevanten Effektmodifikation durch die untersuchten Subgruppenmerkmale ausgegangen werden. Eine separate Betrachtung einzelner Subgruppen ist daher nicht sinnvoll.

Schlussfolgerung

Bei der PNH handelt es sich um eine sehr seltene und potentiell lebensbedrohliche Erkrankung, die durch fehlende Komplementinhibitoren auf der Zellmembran aller Blutzellen, wie Erythrozyten und Leukozyten, gekennzeichnet ist. Dadurch sind diese Zellen schutzlos dem Angriff des Komplementsystems ausgesetzt und es kommt zu einer chronischen IVH, der Zerstörung von Erythrozyten in den Gefäßen. Die dadurch bedingte klinische Präsentation ist gekennzeichnet durch eine Trias aus einer hämolytischen Anämie, Thrombophilie und Zytopenie und führt unbehandelt zu einer signifikant erhöhten Morbidität und Mortalität (20). Die derzeitige Standardtherapie für symptomatische Patientinnen und Patienten mit PNH ist die Behandlung mit einem C5-Inhibitor (Eculizumab oder Ravulizumab) (20). Ravulizumab und Eculizumab inhibieren das terminale Komplementsystem. Das bedeutet, dass sie die IVH von PNH-Erythrozyten durch selektive Inhibition der Komplementkaskade auf Höhe von C5 verhindern (74). Die Behandlung mit Eculizumab oder mit Ravulizumab ermöglicht damit eine dauerhafte Kontrolle der IVH, die bei einem Großteil der Patientinnen und Patienten zu einer Hb-Stabilisierung und zur Transfusionsfreiheit führt (75). Eine Behandlung mit einem C5-Inhibitor führt zu einer deutlichen Reduktion der Krankheitslast und verringert das Risiko krankheitsspezifischer Komplikationen der PNH (20, 75, 76). Bei einem kleinen Teil der mit C5-Inhibitor behandelten Patientinnen und Patienten tritt eine residuale hämolytische Anämie auf, die auf einer klinisch relevanten EVH beruht (12). Da die EVH eine niedrigere Zerstörungsrate der Erythrozyten aufzeigt als die IVH, treten Symptome meist erst im Verlauf der Behandlung mit C5-Inhibitoren auf (Eculizumab oder Ravulizumab) auf (11, 77). Die klinisch signifikante EVH, und damit die Persistenz der symptomatischen Anämie, ist demnach keine kausale Folge der Therapie mit C5-Inhibitoren, sondern eine der weitreichenden Folgen der Dysregulation des Komplementsystems (78). Die Krankheitslast ist aufgrund der residualen hämolytischen Anämie deutlich höher als bei PNH-Patientinnen und Patienten ohne EVH. Zu den klassischen Symptomen gehören unter anderem eine Fatigue, Dyspnoe, Hämoglobinurie, abdominale Schmerzen, Beeinträchtigung der Nierenfunktion, thrombotische Ereignisse, teils

mit Transfusionsbedarf, was eine enorme Belastung darstellt (79-81). Unbehandelt können diese Symptome zu einer erheblichen Beeinträchtigung der Selbständigkeit und der physischen Aktivität der betroffenen Patientinnen und Patienten führen (36).

Bis zur Zulassung von Danicopan war der C3-Inhibitor Pegcetacoplan die einzige Therapieoption für mit C5-Inhibitoren behandelte PNH-Patientinnen und Patienten und residualer hämolytischer Anämie aufgrund einer EVH. Die dauerhafte Kontrolle der IVH mit Pegcetacoplan erwies sich jedoch als suboptimal und es besteht aufgrund des Wirkmechanismus eine deutlich höhere Gefahr des Auftretens von schwerwiegenden, teils lebensbedrohlichen Durchbruchhämolyse (siehe dazu auch Modul 3A). Daher besteht weiterhin ein erheblicher therapeutischer Bedarf an einer Therapie, die eine patientenindividuelle, zuverlässige proximale und terminale Komplementinhibition bietet und vor einer potenziell lebensbedrohlichen Durchbruchhämolyse schützt und PNH-assoziierte Symptome reduziert.

Eine komplette und anhaltende Kontrolle der terminalen Komplementaktivierung kann ein relevanter Vorteil für die Patientinnen und Patienten sein. Eine ununterbrochene terminale Komplementkontrolle und die Inhibition des proximalen Komplementsystems ist ein klinisch relevantes Behandlungsziel. Daher wird mit Danicopan als Zusatztherapie zu Eculizumab oder Ravulizumab ein kombinierter Ansatz vorgeschlagen. Dies könnte die beste Therapieoption sein, um einerseits die C3-Opsonisierung von PNH-Erythrozyten, und damit die EVH zu verhindern, und andererseits zusätzlich einer massiven Durchbruchhämolyse vorzubeugen und so den Nutzen der terminalen C5-Inhibition aufrechterhalten (82).

Danicopan ist der einzige proximale Komplement-Inhibitor, der als orale Zusatztherapie zu einer bestehenden C5-Inhibition, die auf die terminale Komplement-Inhibition abzielt, entwickelt wurde (55). Als gut verträgliche Zusatztherapie zu Ravulizumab oder Eculizumab können die IVH und EVH ohne Risiko einer schweren Durchbruchhämolyse effektiv behandelt werden. Mittels der Ergebnisse des Datenschnitts vom 31.03.2023 aus der zulassungsbegründenden Studie ALPHA für die randomisierte, verblindete Behandlungsphase lassen sich folgende Schlussfolgerungen zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen für Danicopan als Zusatztherapie zu Ravulizumab oder Eculizumab zur Behandlung eines seltenen Leidens gegenüber der alleinigen Behandlung mit C5-Inhibitoren ableiten:

Mortalität: Kein Zusatznutzen

- Keine aufgetretenen Todesfälle

Morbidität: Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen

Hinsichtlich der Morbidität konnten unter der Zusatztherapie mit Danicopan gegenüber der alleinigen Therapie mit einem C5-Inhibitor folgende patientenrelevante Vorteile erzielt werden:

Hämoglobinwert-assoziierte Endpunkte: statistisch signifikante Verbesserung und damit auch der residualen hämolytischen Anämie aufgrund der klinisch signifikanten EVH

Ein Hb-Wert unterhalb des Normbereichs mit klinischen Symptomen einer Anämie ist ein charakteristisches Merkmal der Patientinnen und Patienten mit einer PNH. Die Behandlung mit C5-Inhibitoren zielen auf die Verhinderung der IVH ab. Im Verlauf der Behandlung mit C5-Inhibitoren kann es zu niedrigen Hb-Werten durch den Mechanismus der EVH bei einigen Patientinnen und Patienten kommen. Die schnelle Erhöhung des Hb-Wertes durch Danicopan ist aufgrund EVH-assoziiierter Symptome (unter anderem Atemnot, Fatigue, Herzversagen, Depression, starke Einschränkungen kognitiver funktionenverminderter Leistungsfähigkeit) von entscheidender klinischer Bedeutung:

- Statistisch signifikante und klinisch relevante Erhöhung des Hb-Wertes, welcher über die gesamte Behandlungsdauer stabil blieb.
- Rascher Wirkeintritt sowohl unter der Behandlung mit Danicopan (Woche 1) als auch beim Wechsel von Placebo zu Danicopan ab Woche 13.
- Statistisch signifikant höherer Anteil des klinisch relevanten Anstiegs des Hb-Wertes um mehr als 2 g/dl bei gleichzeitiger Transfusionsfreiheit (54,4 % vs. 0 %).
- Statistisch signifikant höherer Anteil an Hämoglobin-Normalisierung (26,3 % vs. 0 %).
- Nachhaltige und über die Behandlungsdauer stabile Wirkung von Danicopan.

Transfusionsvermeidung und -bedarf

Bislang waren ein Teil der Patientinnen und Patienten unter Therapie mit C5-Inhibitoren u. a. aufgrund der mangelnden Kontrolle der EVH weiterhin auf Erythrozyten-Transfusionen angewiesen, welche jedoch mit schwerwiegenden unerwünschten Nebenwirkungen verbunden sind. Insbesondere in der Studie ALPHA wiesen die Patientinnen und Patienten zu Beginn einen hohen Transfusionsbedarf auf, der mit Danicopan bedeutend reduziert werden konnte:

- Statistisch signifikant höherer Anteil mit Transfusionsfreiheit (78,9 % vs. 30,8 %).
- Statistisch signifikante und klinisch relevante Reduktion der Anzahl an transfundierten Erythrozyteneinheiten und Transfusionsereignisse.
- Nach Wechsel zu Danicopan ebenfalls deutliche Reduktion der Anzahl an transfundierten Erythrozyteneinheiten und Transfusionsereignisse im Vergleichsarm.

Veränderung des LDH-Wertes: Komplette Kontrolle der IVH durch weitere Stabilisierung des LDH-Wertes

Die LDH hat eine wichtige klinische Bedeutung im vorliegenden Kontext und dient der Erfassung und Klassifikation des Schweregrades der hämolytischen Aktivität, da viele krankheitsspezifische Symptome und Risiken der PNH direkt aus der Hämolyse resultieren und somit entsprechende Manifestationen mit erhöhten LDH-Werten korrelieren.

- Deutlichere Reduktion des LDH-Wertes.
- Rasche Senkung mit Stabilisierung des Wertes im Anschluss, deutlich unter dem Baseline-Wert.

- Das Zusatztherapiekonzept von Danicopan (Kontrolle der klinisch signifikanten EVH) zu einem C5-Inhibitor (Kontrolle der IVH) konnte mittels des LDH-Wertes im Verlauf nachgewiesen werden.

Veränderung der absoluten Retikulozytenzahl

Bei Patientinnen und Patienten mit klinisch relevanter EVH bleibt unter C5-Inhibitor-Behandlung eine erhöhte Retikulozytenzahl bestehen. Ein gutes Ansprechen wird durch Normalisierung des Hb- und Senkung des LDH-Wertes und der Retikulozytenzahl erreicht.

- Statistisch signifikante, klinisch relevante Reduktion der absoluten Retikulozytenzahl.
- Rascher Wirkeintritt (bereits nach Woche 1 und auch bei Therapiewechsel), nachhaltiger Effekt von Danicopan.
- Danicopan als Zusatztherapie zu Ravulizumab oder Eculizumab wirkt somit sowohl auf die IVH als auch auf die EVH.

Verbesserung des Fatigue-Scores anhand der FACIT-Fatigue-Skala

Assoziierte Symptome eines niedrigen Hb-Wertes sind unter anderem Atemnot, Fatigue, Herzversagen, Depression, starke Einschränkungen kognitiver Funktionen mit einer erheblichen Beeinträchtigung der Lebensqualität.

- Statistisch signifikante und klinisch relevante Linderung der Fatigue und damit der Krankheitslast.
- Rascher Wirkeintritt (bereits ab Woche 2), auch bei Patientinnen und Patienten aus dem Vergleichsarm nach Wechsel von Placebo auf Danicopan.
- Langfristige und nachhaltige Wirksamkeit von Danicopan.

Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30

Die für die PNH charakteristischen Symptome wie Anämie, Dyspnoe und Fatigue können für die Patientinnen und Patienten sehr belastend sein und beeinträchtigen die Lebensqualität. Die Erhaltung des guten Gesundheitszustandes und die Verringerung der Symptomatik sind infolge wichtige Therapieziele.

- Statistisch signifikante und langfristige Verringerung der Symptome Fatigue, Dyspnoe, Schlaflosigkeit und Obstipation.
- Rasche Verringerung insbesondere bei Fatigue mit klinischer Relevanz und Dyspnoe.

EQ-5D VAS

Die Patientinnen und Patienten werden durch Komplikationen des Krankheitsverlaufs stark in ihren Fähigkeiten, wie normalen Alltagsaktivitäten nachzugehen, eingeschränkt. Bei allgemein besserem Gesundheitszustand nehmen erforderliche Therapiemaßnahmen ab sowie Alltagsaktivitäten zu.

- Nachhaltige Verbesserung des Gesundheitszustands unter Danicopan.

WPAI:ANS (Frage 6 Stärke der Auswirkung der Anämiesymptome auf normale tägliche Aktivitäten (ausgenommen Berufstätigkeit))

Es wird von erheblichen Einschränkungen im Alltag aufgrund von Anämiesymptomen berichtet, die sich negativ auf die Lebensqualität auswirken. Die Erfassung des Aktivitätsniveaus ist wichtig, um ein umfassendes Gesamtbild ihres Gesundheitszustandes zu erhalten.

- Statistisch signifikante und klinisch relevante Verringerung der Beeinträchtigung im Alltag durch Anämiesymptome, nachhaltiger Effekt.
- Rasche, signifikante Verbesserung bereits ab Woche 8.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen***Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30***

- Statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserung der Skalen „Körperliche Funktion“ (bereits ab Woche 2), „Soziale Funktion“ und „Emotionale Funktion“.
- Langfristiger und nachhaltiger positiver Effekt auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Sicherheit: Kein Zusatznutzen***Unerwünschte Ereignisse***

- Trotz der zusätzlichen Gabe von Danicopan zu einem C5-Inhibitor konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede festgestellt werden.
- Danicopan zeigt ein gut verträgliches Nebenwirkungsprofil.
- Die meisten der aufgetretenen UE waren in ihrer Ausprägung mild bis moderat.
- Nur sehr wenige Therapieabbrecher, auch hier bestand kein signifikanter Unterschied zum Vergleichsarm.
- Das AESI „Meningokokken-Infektionen“ trat nicht auf, kein Unterschied bezüglich des AESI „Leberenzyme erhöht“.
- Es ist kein relevantes Ereignis einer Durchbruchhämolyse durch die Behandlung mit Danicopan aufgetreten.
- Die positiven Wirksamkeitseffekte von Danicopan zeigten sich ebenfalls im Sicherheitsprofil durch das signifikant seltenere Auftreten der PT „Anämie“ und „Asthenie“.

Hospitalisierung

- Notaufnahmebesuche und Krankenhausaufenthalte, die vor Studienbeginn dokumentiert wurden, konnten deutlich reduziert werden.

Subgruppen

Insgesamt kann nicht von einer relevanten Effektmodifikation durch die untersuchten Subgruppenmerkmale ausgegangen werden. Eine separate Betrachtung einzelner Subgruppen ist daher nicht sinnvoll.

In Tabelle 4-85 befinden sich zusammenfassend die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte bis Woche 12 und der daraus abgeleitete Zusatznutzen für Danicopan gegenüber Placebo, jeweils in Kombination mit einem C5-Inhibitor basierend auf der Studie ALPHA.

Tabelle 4-85: Zusammenfassung der Ergebnisse zu Woche 12 und des Zusatznutzens für die Studie ALPHA zum Datenschnitt vom 31.03.2023

ALPHA	Danicopan + C5-Inhibitor	Placebo + C5-Inhibitor	Danicopan + C5-Inhibitor vs. Placebo + C5-Inhibitor	Ausmaß Zusatznutzen	
Dimension/Endpunkt	LS-Mean (SE) [95 %-KI]	LS-Mean (SE) [95 %-KI]	Δ LS-Mean (SE) [95 %-KI]; p-Wert Hedges' g [95 %-KI]		
Mortalität					
Gesamt mortalität	Es traten keine Todesfälle auf.			Kein Zusatznutzen	
Morbidität					
<i>Hämoglobinwert-assoziierte Endpunkte</i>					
Veränderung des Hämoglobinwertes in g/l	28,14 (1,96) [24,22; 32,06]	4,13 (3,09) [-2,03; 10,28]	24,02 (3,64) [16,75; 31,29]; p < 0,0001 1,41 [0,90; 2,01]	Beträchtlicher Zusatznutzen	
Anstieg des Hämoglobinwertes von ≥ 2 g/dl bei gleichzeitigem Fehlen von Transfusionen	n/N (%) 31/57 (54,4)	n/N (%) 0/26 (0,0)	RD [95 %-KI]; p-Wert 0,47 [0,32; 0,62]; p < 0,0001		
Hämoglobin-Normalisierung	n/N (%) 15/57 (26,3)	n/N (%) 0/26 (0,0)	RD [95 %-KI]; p-Wert 0,18 [0,02; 0,35]; p = 0,0032		
<i>Transfusionsvermeidung und -bedarf</i>					
Transfusionsvermeidung	n/N (%) 45/57 (78,9)	n/N (%) 8/26 (30,8)	RD [95 %-KI]; p-Wert 0,46 [0,29; 0,64]; p < 0,0001		
Anzahl transfundierter RBC-Einheiten	-1,40 (0,21) [-1,83; -0,98]	-0,08 (0,32) [-0,71; 0,55]	-1,32 (0,38) [-2,08; -0,57]; p = 0,0008 -0,78 [-1,28; -0,31]		
Anzahl Transfusionsereignisse	-0,89 (0,14) [-1,17; -0,62]	-0,12 (0,20) [-0,53; 0,28]	-0,77 (0,25) [-1,26; -0,28]; p = 0,0024 -0,66 [-1,16; -0,20]		

ALPHA	Danicopan + C5-Inhibitor	Placebo + C5-Inhibitor	Danicopan + C5-Inhibitor vs. Placebo + C5-Inhibitor	Ausmaß Zusatznutzen	
Dimension/Endpunkt	LS-Mean (SE) [95 %-KI]	LS-Mean (SE) [95 %-KI]	Δ LS-Mean (SE) [95 %-KI]; p-Wert Hedges' g [95 %-KI]		
Veränderung des LDH-Wertes					
Für den Endpunkt „Veränderung des LDH-Wertes“ ergab sich hinsichtlich der Veränderung zu Woche 12 gegenüber Baseline eine deutlichere Reduktion unter Danicopan als Zusatztherapie gegenüber der alleinigen Therapie mit einem C5-Inhibitor, der Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant.					
Absolute Retikulozytenzahl in 10 ⁹ /l	-93,1 (8,2) [-109,4; -76,8]	-3,4 (12,1) [-27,6; 20,7]	-89,6 (14,5) [-118,5; -60,8]; p < 0,0001 -0,91 [-1,49; -0,40]	Beträchtlicher Zusatznutzen	
FACIT-Fatigue-Skala (Punkte)	8,00 (0,917) [6,18; 9,83]	2,29 (1,321) [-0,34; 4,93]	5,71 (1,581) [2,56; 8,86]; p = 0,0006 0,76 [0,28; 1,28]		
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 (Punkte)					
Fatigue	-15,7 (2,8) [-21,3; -10,1]	-0,8 (4,2) [-9,2; 7,5]	-14,9 (5,0) [-24,8; -5,0]; p = 0,0038 -0,84 [-1,37; -0,36]		
Dyspnoe	-18,8 (3,1) [-25,0; -12,6]	-4,7 (4,6) [-13,9; 4,5]	-14,1 (5,5) [-25,0; -3,2]; p = 0,0119 -0,56 [-1,07; -0,08]		
Schlaflosigkeit	-8,6 (3,2) [-14,9; -2,3]	3,3 (4,7) [-6,1; 12,6]	-11,9 (5,5) [-22,9; -0,9]; p = 0,0351 -0,50 [-1,01; -0,03]		
Obstipation	-1,9 (2,8) [-7,5; 3,6]	8,0 (4,2) [-0,3; 16,3]	-10,0 (4,9) [-19,8; -0,2]; p = 0,0462 -0,28 [-0,78; 0,20]		
Für die Symptome „Übelkeit und Erbrechen“, „Schmerz“, „Appetitverlust“, „Diarrhö“ und „Finanzielle Schwierigkeiten“ ergaben sich hinsichtlich der Veränderung zu Woche 12 gegenüber Baseline keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.					
Allgemeiner Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS (Punkte)					
Für den Endpunkt „Allgemeiner Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS“ ergab sich hinsichtlich der Veränderung zu Woche 12 gegenüber Baseline eine stetige Verbesserung unter Danicopan, der jedoch keine statistische Signifikanz erreichte.					
WPAI:ANS (Punkte)	-1,79 (0,34) [-2,48; -1,11]	-0,40 (0,50) [-1,40; 0,59]	-1,39 (0,60) [-2,59; -0,19]; p = 0,0238 -0,69 [-1,22; -0,21]		

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

ALPHA	Danicopan + C5-Inhibitor	Placebo + C5-Inhibitor	Danicopan + C5-Inhibitor vs. Placebo + C5-Inhibitor	Ausmaß Zusatznutzen
Dimension/Endpunkt	LS-Mean (SE) [95 %-KI]	LS-Mean (SE) [95 %-KI]	ΔLS-Mean (SE) [95 %-KI]; p-Wert Hedges' g [95 %-KI]	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität				
Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 (Punkte)				
Körperliche Funktion	10,6 (1,8) [7,0; 14,2]	-2,2 (2,8) [-7,7; 3,3]	12,8 (3,3) [6,3; 19,3]; p = 0,0002 1,10 [0,62; 1,65]	Beträchtlicher Zusatznutzen
Emotionale Funktion	7,5 (1,9) [3,7; 11,3]	-1,2 (2,8) [-6,9; 4,4]	8,7 (3,3) [2,1; 15,4]; p = 0,0108 0,63 [0,15; 1,15]	
Soziale Funktion	10,2 (2,6) [5,0; 15,5]	-5,3 (4,0) [-13,1; 2,6]	15,5 (4,7) [6,2; 24,8]; p = 0,0014 0,77 [0,29; 1,29]	
Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität-bezogenen Skalen „Globaler Gesundheitsstatus“, „Rollenfunktion“ und „Kognitive Funktion“ ergaben sich hinsichtlich der Veränderung zu Woche 12 gegenüber Baseline keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.				
Sicherheit				
Für die Endpunkte „jegliche UE“, „nicht schwere UE“, „schwere UE“, „schwerwiegende UE“ sowie Therapieabbrüche aufgrund von UE ergaben sich zu Woche 12 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.				
Jegliche UE nach SOC und PT (bei ≥ 10 % der Patientinnen und Patienten)				
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: <i>Anämie</i>	n/N (%) 1/57 (1,8)	n/N (%) 4/29 (13,8)	RR [95 %-KI]; p-Wert 0,13 [0,01; 0,90]; p = 0,0423	Kein Zusatznutzen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: <i>Asthenie</i>	n/N (%) 0/57 (0,0)	n/N (%) 4/29 (13,8)	RR [95 %-KI]; p-Wert 0,00 [0,00; 0,52]; p = 0,0112	
Hinsichtlich des unerwünschten Ereignisses von besonderem Interesse „Meningokokken-Infektionen“ trat bis zu Woche 12 in keinem der Behandlungsarme ein Ereignis auf. Für das unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse „Leberenzyme erhöht“ ergab sich zu Woche 12 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.				
Zusatznutzen insgesamt: Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen				
EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire-Core 30; EQ-5D: European Quality of Life-Five Domain Scale; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; LS: Least square; N: Gesamtanzahl an Patientinnen und Patienten im Analyseset; n: Anteil an Patientinnen und Patienten im Analyseset; PT: Preferred Term; RBC-Einheit: Red Blood Cell Einheit (Erythrozytenkonzentrat); RD: Risikodifferenz; SE: Standardfehler; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala; WPAI:ANS: Work Productivity and Activity Impairment:Anemic Symptoms.				

Gesamtfazit

Danicopan ist der einzige proximale Komplement-Inhibitor, der als orale Zusatztherapie zu einer bestehenden C5-Inhibition, die auf die terminale Komplement-Inhibition abzielt, entwickelt wurde. Als gut verträgliche Zusatztherapie zu Ravulizumab oder Eculizumab wurden unter Danicopan krankheitsassoziierte Symptome und die Krankheitslast signifikant verringert, die Transfusionsfreiheit klinisch relevant erhöht und damit die Lebensqualität deutlich verbessert. Danicopan deckt somit den hohen therapeutischen Bedarf in diesem sehr kleinen, definierten Anwendungsgebiet. Basierend auf den Ergebnissen der **Zulassungsstudie ALPHA** ergibt sich ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Danicopan als Zusatztherapie zu Ravulizumab oder Eculizumab (C5-Inhibitor) zur Behandlung eines seltenen Leidens gegenüber Placebo in Kombination mit einem C5-Inhibitor.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-86: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patientinnen und Patienten mit PNH, die eine residuale hämolytische Anämie haben	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸).

¹⁷ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁸ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁹) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁰) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

¹⁹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

²⁰ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Alexion Europe SAS. Voydeya®: Fachinformation [online]. Stand: 04.2024 URL: <https://www.fachinfo.de/> [Zugriff: 21.05.2024]. 2024.
2. Lefebvre, C., Glanville, J., Briscoe, S., Featherstone, R., Littlewood, A. et al. Chapter 4: Searching for and selecting studies. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.3 (updated February 2022) [online]. URL: www.training.cochrane.org/handbook [Zugriff: 15.08.2023]. 2022.
3. Wong, S. S., Wilczynski, N. L., Haynes, R. B. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-5.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. Stand: 20.02.2024. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3375/VerfO_2023-10-19_iK_2024-02-20.pdf [Zugriff: 16.04.2024]. 2024.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 7.0 [online]. Stand: 19.09.2023. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf [Zugriff: 22.04.2024]. 2023.
6. Devalet, B., Mullier, F., Chatelain, B., Dogné, J. M., Chatelain, C. Pathophysiology, diagnosis, and treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a review. European journal of haematology 2015; 95(3): 190-198.
7. Weitz, I. C. Thrombosis in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Seminars in thrombosis and hemostasis. © Thieme Medical Publishers. 2011: 315-321.
8. Brodsky, R. A. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood, The Journal of the American Society of Hematology 2014; 124(18): 2804-2811.
9. Parker, C. J. Update on the diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Hematology 2014, the American Society of Hematology Education Program Book 2016; 2016(1): 208-216.
10. Nishimura, J.-I., Kanakura, Y., Ware, R. E., Shichishima, T., Nakakuma, H. et al. Clinical course and flow cytometric analysis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the United States and Japan. Medicine 2004; 83(3): 193-207.

11. Hill, A., Rother, R. P., Arnold, L., Kelly, R., Cullen, M. J. et al. Eculizumab prevents intravascular hemolysis in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and unmasks low-level extravascular hemolysis occurring through C3 opsonization. *Haematologica* 2010; 95(4): 567.
12. Kulasekararaj, A., Mellor, J., Earl, L. PB2056: Prevalence of clinically significant extravascular hemolysis in stable C5 inhibitor-treated patients with PNH and its association with disease control, quality of life and treatment satisfaction. *European Hematology Association (EHA) 2023*; 7(Suppl): e35238f0.
13. Ludwig, H., Strasser, K. *Symptomatology of anemia*. Seminars in oncology. Elsevier. 2001: 7-14.
14. Acaster, S., Dickerhoof, R., DeBusk, K., Bernard, K., Strauss, W. et al. Qualitative and quantitative validation of the FACIT-fatigue scale in iron deficiency anemia. *Health and quality of life outcomes* 2015; 13(1): 1-10.
15. Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI) in Kooperation mit der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). *Diagnostik und Therapie der Präoperativen Anämie: Leitlinie (Langversion)* [online]. Stand: 11.04.2018. URL: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/001-024> [Zugriff: 22.04.2024]. 2018.
16. 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. *Annals of Oncology* 2004; 15(6): 979-986.
17. Ueda, Y., Obara, N., Yonemura, Y., Noji, H., Masuko, M. et al. Effects of eculizumab treatment on quality of life in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in Japan. *International journal of hematology* 2018; 107: 656-665.
18. de Latour, R. P., Szer, J., Weitz, I. C., Röth, A., Höchsmann, B. et al. Pegcetacoplan versus eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (PEGASUS): 48-week follow-up of a randomised, open-label, phase 3, active-comparator, controlled trial. *The Lancet Haematology* 2022; 9(9): e648-e659.
19. Directorate-General for Health and Food Safety. Summary of the 2019 annual reporting of serious adverse reactions and events for blood and blood components [online]. Stand: 01.2021. URL: https://health.ec.europa.eu/publications/summary-2019-annual-reporting-serious-adverse-reactions-and-events-blood-and-blood-components_en [Zugriff: 22.04.2024]. 2021.
20. Schubert, J., Bettelheim, P., Brümmendorf, T. H., Höchsmann, B., Panse, J. et al. Paroxymale nächtliche Hämoglobinurie (PNH). *Onkopedia Leitlinie. Empfehlung der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen*. [online]. Stand: 06/2023. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/paroxysmale-naechtliche-haemoglobinurie-pnh/@@guideline/html/index.html#litID0EVFAG> [Zugriff: 16.04.2024]. 2023.

21. Gilliss, B. M., Looney, M. R., Gropper, M. A., Warner, D. S. Reducing noninfectious risks of blood transfusion. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists* 2011; 115(3): 635-649.
22. Paul-Ehrlich-Institut. Hämovigilanzbericht des Paul-Ehrlich-Instituts 2021. Auswertung der Meldungen von schwerwiegenden Reaktionen und Zwischenfällen nach §63i AMG [online]. Stand: 14.06.2023. URL: https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/newsroom/pflichtberichte/haemovigilanzberichte/haemovigilanz-bericht-2021.pdf?__blob=publicationFile&v=4 [Zugriff: 22.04.2024]. 2023.
23. Müller, M. M., Geisen, C., Zacharowski, K., Tonn, T., Seifried, E. Transfusion of packed red cells: indications, triggers and adverse events. *Deutsches ärzteblatt international* 2015; 112(29-30): 507.
24. Risitano, A., Imbriaco, M., Marando, L., Seneca, E., Soscia, E. et al. From perpetual haemosiderinuria to possible iron overload: iron redistribution in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria patients on eculizumab by magnetic resonance imaging (360 views). *Br J Haematol* (ISSN: 0007-1048, 0007-1048linking, 1365-2141electronic) 2012; 158(3): 415-418.
25. Lee, J. W., Sicre de Fontbrune, F., Wong Lee Lee, L., Pessoa, V., Gualandro, S. et al. Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in adult patients with PNH naive to complement inhibitors: the 301 study. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology* 2019; 133(6): 530-539.
26. McKinley, C. E., Richards, S. J., Munir, T., Griffin, M., Mitchell, L. D. et al. Extravascular hemolysis due to C3-loading in patients with PNH treated with eculizumab: defining the clinical syndrome. *Blood* 2017; 130: 3471.
27. Hillmen, P., Muus, P., Röth, A., Elebute, M. O., Risitano, A. M. et al. Long-term safety and efficacy of sustained eculizumab treatment in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *British journal of haematology* 2013; 162(1): 62-73.
28. Szende, A., Schaefer, C., Goss, T. F., Heptinstall, K., Knight, R. et al. Valuation of transfusion-free living in MDS: results of health utility interviews with patients. *Health and quality of life outcomes* 2009; 7(1): 1-8.
29. Hofmann, W.-K., Platzbecker, U., Götze, K., Haase, D., Thol, F. et al. Myelodysplastische Neoplasien (Myelodysplastische Syndrome, MDS). *Onkopedia Leitlinie. Empfehlung der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen.* [online]. Stand: 02.2024. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/myelodysplastische-neoplasien-myelodysplastische-syndrome-mds/@@guideline/html/index.html> [Zugriff: 19.04.2024]. 2024.

30. Bundesärztekammer. Richtlinie zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Richtlinie Hämotherapie) [online]. Stand: 06.2023. URL: <https://www.bundesaerztekammer.de/themen/medizin-und-ethik/wissenschaftlicher-beirat/stellungnahmen-richtlinien-jahresberichte/haemotherapie-transfusionsmedizin/richtlinie> [Zugriff: 22.04.2024]. 2023.
31. Bundesärztekammer. Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten [online]. Stand: 08.2020. URL: https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/old-files/downloads/pdf-Ordner/MuE/Querschnitts-Leitlinien_BAEK_zur_Therapie_mit_Blutkomponenten_und_Plasmaderivaten-Gesamtnovelle_2020.pdf [Zugriff: 22.04.2024]. 2020.
32. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung 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 [online]. Stand: 07.2022. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5620/2022-04-01_Nutzenbewertung-G-BA_Pegcetacoplan_D-770.pdf [Zugriff: 22.04.2024]. 2022.
33. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ravulizumab (paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie, pädiatrische Patientinnen und Patienten) [online]. Stand: 03.2022. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-742/2022-03-18_Geltende-Fassung_Ravulizumab_D-720.pdf [Zugriff: 22.04.2024]. 2022.
34. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ravulizumab (paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie) [online]. Stand: 02.2020. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-476/2020-02-06_Geltende-Fassung_Ravulizumab_D-463.pdf [Zugriff: 22.04.2024]. 2020.
35. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo. Wirkstoff: Autologe CD34+ hämatopoetische Stammzellen [online]. Stand: 02.2020. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3407/2019-11-15_Nutzenbewertung-G-BA_CD34+Zellen_D-497.pdf [Zugriff: 22.04.2024]. 2020.
36. Schrezenmeier, H., Muus, P., Socié, G., Szer, J., Urbano-Ispizua, A. et al. Baseline characteristics and disease burdens in patients in the International Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Registry. *haematologica* 2014; 99(5): 922.
37. Lee, J. W., Jang, J. H., Kim, J. S., Yoon, S.-S., Lee, J.-H. et al. Clinical signs and symptoms associated with increased risk for thrombosis in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria from a Korean Registry. *International journal of hematology* 2013; 97: 749-757.
38. Jang, J. H., Kim, J. S., Yoon, S.-S., Lee, J.-H., Kim, Y.-K. et al. Predictive factors of mortality in population of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH): results from a Korean PNH registry. *Journal of Korean medical science* 2016; 31(2): 214-221.

39. Barcellini, W., Fattizzo, B. Clinical applications of hemolytic markers in the differential diagnosis and management of hemolytic anemia. *Disease markers* 2015; 2015.
40. Weitz, I., Meyers, G., Lamy, T., Cahn, J. Y., Uranga, M. et al. Cross-sectional validation study of patient-reported outcomes in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Internal Medicine Journal* 2012; 43(3): 298-307.
41. Hillmen, P., Young, N. S., Schubert, J., Brodsky, R. A., Socié, G. et al. The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *New England Journal of Medicine* 2006; 355(12): 1233-1243.
42. Brodsky, R. A., Young, N. S., Antonioli, E., Risitano, A. M., Schrezenmeier, H. et al. Multicenter phase 3 study of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology* 2008; 111(4): 1840-1847.
43. Groth, M., Singer, S., Niedeggen, C., Petermann-Meyer, A., Röth, A. et al. Development of a disease-specific quality of life questionnaire for patients with aplastic anemia and/or paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (QLQ-AA/PNH)—report on phases I and II. *Annals of Hematology* 2017; 96: 171-181.
44. The EuroQol Group EuroQol-a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health policy* 1990; 16(3): 199-208.
45. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV). Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V. ArzneimittelNutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV - zuletzt geändert durch Art. 13 G v. 19.07.2023 [online]. Stand: 07.2023. URL: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf> [Zugriff: 22.04.2024]. 2023.
46. Greiner, W., Claes, C., Busschbach, J., Graf von der Schulenburg, J.-M. Validating the EQ-5D with time trade off for the German population. *The European journal of health economics* 2005; 6: 124-130.
47. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V). Sacituzumab govitecan (neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, HR+, HER2-, mind. 3 Vortherapien) [online]. Stand: 15.02.2024. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6474/2024-02-15_AM-RL-XII_Sacituzumab-govitecan_D-965.pdf [Zugriff: 23.04.2024]. 2024.
48. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff: Ramucirumab [online]. Stand: 05.2015. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-785/2015-05-04_Nutzenbewertung_G-BA_Ramucirumab_ausgetauscht-am-2015-05-18.pdf [Zugriff: 22.04.2024]. 2015.

49. Reilly, M. C., Zbrozek, A. S., Dukes, E. M. The validity and reproducibility of a work productivity and activity impairment instrument. *Pharmacoeconomics* 1993; 4: 353-365.
50. Fattizzo, B., Cavallaro, F., Oliva, E. N., Barcellini, W. Managing Fatigue in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: A Patient-Focused Perspective. *Journal of Blood Medicine* 2022: 327-335.
51. Dingli, D., Rizio, A. A., Broderick, L., LaGasse, K., Carty, M. K. et al. Health-Related Quality of Life and Symptom-Specific Functional Impairment Among Patients Treated with Parenterally Administered Complement Inhibitors for Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *Blood* 2023; 142: 5126.
52. Bektas, M., Copley-Merriman, C., Khan, S., Sarda, S. P., Shammo, J. M. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: current treatments and unmet needs. *J Manag Care Spec Pharm* 2020; 26(12-b Suppl): S14-S20.
53. Datta, D., Datta, P. P., Majumdar, K. Relationship of activity of daily living with quality of life. *British Biomedical Bulletin* 2014.
54. Goulet-Pelletier, J.-C., Cousineau, D. A review of effect sizes and their confidence intervals, Part I: The Cohen's d family. *TQMP* 2018; 14(4): 242-265.
55. Lee, J. W., Griffin, M., Kim, J. S., Lee Lee, L. W., Piatek, C. et al. Addition of danicopan to ravulizumab or eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria and clinically significant extravascular haemolysis (ALPHA): a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet Haematol* 2023; 10(12): e955-e965.
56. Alexion Pharmaceuticals Inc. Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL). ClinicalTrials.gov: NCT04469465. Danicopan as Add-on Therapy to a C5 Inhibitor in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) Participants Who Have Clinically Evident Extravascular Hemolysis (EVH)(ALPHA) [online]. Stand: 2024. URL: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02130115/full> [Zugriff: 01.03.2024]. 2024.
57. Alexion Pharmaceuticals Inc. Clinicaltrials.gov: Danicopan as Add-on Therapy to a C5 Inhibitor in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) Participants Who Have Clinically Evident Extravascular Hemolysis (EVH)(ALPHA) [online]. Stand: 26.02.2024. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04469465?term=danicopan&page=3&rank=21#study-plan> [Zugriff: 01.03.2024]. 2024.
58. Alexion Pharmaceuticals Inc. EU-CTR: A Phase 3 Study of Danicopan (ALXN2040) as Add-on Therapy to a C5 Inhibitor (Eculizumab or Ravulizumab) in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Who Have Clinically Evident Extravascular Hemolysis (EVH) [online]. Stand: 0000. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003829-18 [Zugriff: 01.03.2024]. 0000.

59. Alexion Pharmaceuticals Inc. ICTRP: Phase 3 Study of Danicopan (ALXN2040) as Add-on Therapy to a C5 Inhibitor (Eculizumab or Ravulizumab) in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Who Have Clinically Evident Extravascular Hemolysis (EVH) [online]. Stand: 13.10.2020. URL: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003829-18-GB> [Zugriff: 01.03.2024]. 2020.
60. Kamata Takeo. ICTRP: A Phase 3 Study of Danicopan (ALXN2040) as Add-on Therapy to a C5 Inhibitor (Eculizumab or Ravulizumab) in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Who Have Clinically Evident Extravascular Hemolysis (EVH) [online]. Stand: 17.10.2023. URL: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2021210014> [Zugriff: 01.03.2024]. 2023.
61. Alexion Pharmaceuticals. ICTRP: A Phase 3 Study of Danicopan (ALXN2040) as Add-on Therapy to a C5 Inhibitor (Eculizumab or Ravulizumab) in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Who Have Clinically Evident Extravascular Hemolysis (EVH) [online]. Stand: 28.02.2024. URL: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON55171> [Zugriff: 01.03.2024]. 2024.
62. Alexion Pharmaceuticals Inc. AMIce: A Phase 3 Study of Danicopan (ALXN2040) as Add-on Therapy to a C5 Inhibitor (Eculizumab or Ravulizumab) in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Who Have Clinically Evident Extravascular Hemolysis (EVH) [online]. Stand: 0000. URL: https://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/FlowController/DisplayDocuments#_DEFANCHOR [Zugriff: 01.03.2024]. 0000.
63. Alexion Pharmaceuticals Inc. Clinical Study Report: A Phase 3 Study of Danicopan (ALXN2040) as Add-on Therapy to a C5 Inhibitor (Eculizumab or Ravulizumab) in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Who Have Clinically Evident Extravascular Hemolysis (EVH). Interim Analysis Report. Stand: 13.12.2022. 2022.
64. Alexion Pharmaceuticals Inc. Clinical Study Report: A Phase 3 Study of Danicopan (ALXN2040) as Add-on Therapy to a C5 Inhibitor (Eculizumab or Ravulizumab) in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Who Have Clinically Evident Extravascular Hemolysis (EVH). Interim Analysis Report. Version 2.0. Stand: 17.03.2023. 2023.
65. Alexion Pharmaceuticals Inc. STATISTICAL ANALYSIS PLAN: A PHASE 3 STUDY OF DANICOPAN (ALXN2040) AS ADD-ON THERAPY TO A C5 INHIBITOR (ECULIZUMAB OR RAVULIZUMAB) IN PATIENTS WITH PAROXYSMAL NOCTURNAL HEMOGLOBINURIA WHO HAVE CLINICALLY EVIDENT EXTRAVASCULAR HEMOLYSIS (EVH). PROTOCOL NUMBER: ALXN2040-PNH-301. Version: 2.0. Stand: 10.08.2022. 2022.
66. Alexion Pharmaceuticals Inc. Protocol: A Phase 3 Study of Danicopan (ALXN2040) as Add-on Therapy to a C5 Inhibitor (Eculizumab or Ravulizumab) in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Who Have Clinically Evident Extravascular Hemolysis (EVH). Protocol Number: ALXN2040-PNH-301. Amendment 6.0. Stand: 25.02.2022. 2022.
67. Alexion. Post-hoc Analysen zum Datenschnitt vom 31.03.2023. Stand: 2024. 2024.

68. Alexion Pharmaceuticals Inc. M07-001 PNH Registry. Table 2. Patient Demographics, International PNH Registry and Study Population. Country = Germany. Stand: August 2023. 2023.
69. Hillmen, P., Szer, J., Weitz, I., Röth, A., Höchsmann, B. et al. Results of the pegasus phase 3 randomized trial demonstrating superiority of the C3 inhibitor, pegcetacoplan, compared to eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2020; 136: 35-37.
70. Griffin, M., Kelly, R., Brindel, I., Maafa, L., Trikha, R. et al. Real-world experience of pegcetacoplan in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Am J Hematol* 2024.
71. Kulasekararaj, A., Griffin, M., Piatek, C. I., Shammo, J., Nishimura, J.-I. et al. Danicopan As Add-on Therapy to Ravulizumab or Eculizumab Versus Placebo in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria and Clinically Significant Extravascular Hemolysis: Phase 3 Long-Term Data. *Blood* 2023; 142(Supplement 1): 576-576.
72. Brodsky, R. A., De Latour, R. P., Rottinghaus, S. T., Röth, A., Risitano, A. M. et al. A prospective analysis of breakthrough hemolysis in 2 phase 3 randomized studies of ravulizumab (ALXN1210) versus eculizumab in adults with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2018; 132: 2330.
73. Röth, A., Rottinghaus, S. T., Hill, A., Bachman, E. S., Kim, J. S. et al. Ravulizumab (ALXN1210) in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: results of 2 phase 1b/2 studies. *Blood advances* 2018; 2(17): 2176-2185.
74. Risitano, A. M. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and the complement system: recent insights and novel anticomplement strategies. *Complement Therapeutics* 2013: 155-172.
75. Risitano, A. M., Marotta, S., Ricci, P., Marano, L., Frieri, C. et al. Anti-complement treatment for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: time for proximal complement inhibition? A position paper from the SAAWP of the EBMT. *Frontiers in immunology* 2019; 10: 1157.
76. Risitano, A. M., Notaro, R., Marando, L., Serio, B., Ranaldi, D. et al. Complement fraction 3 binding on erythrocytes as additional mechanism of disease in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria patients treated by eculizumab. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology* 2009; 113(17): 4094-4100.
77. Flegel, W. A. Pathogenesis and mechanisms of antibody-mediated hemolysis. *Transfusion* 2015; 55(S2): S47-S58.
78. Risitano, A. M., Frieri, C., Urciuoli, E., Marano, L. The complement alternative pathway in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: From a pathogenic mechanism to a therapeutic target. *Immunological Reviews* 2023; 313(1): 262-278.
79. Chatzileontiadou, S., Hatjiharissi, E., Angelopoulou, M., Asimakopoulos, J., Loutsidi, N. et al. Thromboembolic events in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH): Real world data of a Greek nationwide multicenter retrospective study. *Frontiers in Oncology* 2023; 13: 1128994.

80. Schrezenmeier, H., Röth, A., Araten, D. J., Kanakura, Y., Larratt, L. et al. Baseline clinical characteristics and disease burden in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH): updated analysis from the International PNH Registry. *Annals of hematology* 2020; 99: 1505-1514.

81. Schrezenmeier, H., Kulasekararaj, A., Mitchell, L., Sicre de Fontbrune, F., Devos, T. et al. One-year efficacy and safety of ravulizumab in adults with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria naïve to complement inhibitor therapy: open-label extension of a randomized study. *Therapeutic Advances in Hematology* 2020; 11: 2040620720966137.

82. Notaro, R., Luzzatto, L. Breakthrough hemolysis in PNH with proximal or terminal complement inhibition. *New England Journal of Medicine* 2022; 387(2): 160-166.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²¹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²¹ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Cochrane Library	
Datum der Suche	01.03.2024	
Zeitsegment	Keine zeitliche Einschränkung	
Suchfilter	Einschränkung auf Trials	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Danicopan*	20
2	Voydeya	0
3	ACH-4471 OR "ACH 4471" OR ACH4471 OR ACH-0144471 OR "ACH 0144471" OR ACH0144471 OR ACH-CFDIS OR "ACH CFDIS" OR ACHCFDIS OR ALXN-2040 or "ALXN 2040" OR ALXN2040	18
4	"1903768-17-1"	0
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4 in Trials	24

Datenbankname	EMBASE®	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	01.03.2024	
Zeitsegment	1974 bis 29.02.2024	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (3) – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp danicopan/	89
2	Danicopan*.mp.	93
3	Voydeya.mp.	0
4	(ACH-4471 or "ACH 4471" or ACH4471 or ACH-0144471 or "ACH 0144471" or ACH0144471 or ACH-CFDIS or "ACH CFDIS" or ACHCFDIS or ALXN-2040 or "ALXN 2040" or ALXN2040).mp.	56
5	1903768-17-1.mp.	0
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	106
7	random*.tw. or placebo*.mp. or double-blind*.tw.	2.319.885
8	6 and 7	17

Datenbankname	MEDLINE®	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	01.03.2024	
Zeitsegment	1946 bis 29.02.2024	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (3) – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Danicopan*.mp.	15
2	Voydeya.mp.	0
3	(ACH-4471 or "ACH 4471" or ACH4471 or ACH-0144471 or "ACH 0144471" or ACH0144471 or ACH-CFDIS or "ACH CFDIS" or ACHCFDIS or ALXN-2040 or "ALXN 2040" or ALXN2040).mp.	5
4	"1903768-17-1".mp.	0
5	1 or 2 or 3 or 4	17
6	randomized controlled trial.pt. or randomized.mp. or placebo*.mp.	1.136.066
7	5 and 6	3

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/
Datum der Suche	01.03.2024
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	<u>Other terms:</u> Danicopan* OR Voydeya OR ACH-4471 OR "ACH 4471" OR ACH4471 OR ACH-0144471 OR "ACH 0144471" OR ACH0144471 OR ACH-CFDIS OR "ACH CFDIS" OR ACHCFDIS OR "ALXN-2040" OR "ALXN 2040" OR ALXN2040 OR "1903768-17-1"
Treffer	28

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	http://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	01.03.2024
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	Danicopan* OR Voydeya OR ACH-4471 OR "ACH 4471" OR ACH4471 OR ACH-0144471 OR "ACH 0144471" OR ACH0144471 OR ACH-CFDIS OR "ACH CFDIS" OR ACHCFDIS OR "ALXN-2040" OR "ALXN 2040" OR ALXN2040 OR "1903768-17-1"
Treffer	10

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/Default.aspx
Datum der Suche	01.03.2024
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	Danicopan* OR Voydeya OR ACH-4471 OR "ACH 4471" OR ACH4471 OR ACH-0144471 OR "ACH 0144471" OR ACH0144471 OR ACH-CFDIS OR "ACH CFDIS" OR ACHCFDIS OR "ALXN-2040" OR "ALXN 2040" OR ALXN2040 OR "1903768-17-1"
Treffer	60 Treffer für 43 Studien Duplikate: 13 Verbleibende Treffer: 30

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Es wurden keine im Volltext gesichteten Dokumente ausgeschlossen.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträge auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Register	Trefferzahl (exkl. Duplikate)	Ausgeschlossene Registereinträge	Eingeschlossene Registereinträge
ClinicalTrials.gov	28	27	1
ICTRP	30	27	3
EU-CTR	10	9	1
Summe	$\Sigma = 68$	$\Sigma = 63$	$\Sigma = 5$

Liste ausgeschlossener Registereinträge aus Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel:

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ClinicalTrials.gov			
[01]	NCT03053102	ClinicalTrials.gov: NCT03053102. Study of Danicopan in Participants With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) [online]. Stand: 06.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03053102 [Zugriff: 01.03.2024]. 2022.	A5
[02]	NCT03108274	ClinicalTrials.gov: NCT03108274. A Drug Interaction Study Between Danicopan and Midazolam, Fexofenadine, and Mycophenolate Mofetil in Healthy Participants [online]. Stand: 06.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03108274 [Zugriff: 01.03.2024]. 2021.	A5
[03]	NCT03124368	ClinicalTrials.gov: NCT03124368. A Proof-of-Mechanism Study to Determine the Effect of Danicopan on C3 Levels in Participants With C3G or IC-MPGN [online]. Stand: 11.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03124368 [Zugriff: 01.03.2024]. 2021.	A5
[04]	NCT03181633	ClinicalTrials.gov: NCT03181633. A Long-Term Treatment Study of ACH-0144471 in Participants With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) [online]. Stand: 03.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03181633 [Zugriff: 01.03.2024]. 2023.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ClinicalTrials.gov			
[05]	NCT03369236	ClinicalTrials.gov: NCT03369236. A Proof-of-Concept Study of Danicopan for 6 Months of Treatment in Participants With C3 Glomerulopathy (C3G) [online]. Stand: 10.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03369236 [Zugriff: 01.03.2024]. 2022.	A1
[06]	NCT03384186	ClinicalTrials.gov: NCT03384186. A Study of Modified Release Formulations of Danicopan in Healthy Adult Participants [online]. Stand: 08.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03384186 [Zugriff: 01.03.2024]. 2021.	A5
[07]	NCT03459443	ClinicalTrials.gov: NCT03459443. A Proof of Concept Study for a 12 Month Treatment in Patients With C3G or IC-MPGN Treated With ACH-0144471. Stand: 08.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03459443 [Zugriff: 01.03.2024]. 2023.	A5
[08]	NCT03472885	ClinicalTrials.gov: NCT03472885. Study of Danicopan in Participants With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria With Inadequate Response to Eculizumab [online]. Stand: 12.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03472885 [Zugriff: 01.03.2024]. 2023.	A5
[09]	NCT03555539	ClinicalTrials.gov: NCT03555539. Study of Danicopan in Participants With Hepatic Impairment [online]. Stand: 08.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03555539 [Zugriff: 01.03.2024]. 2021.	A5
[10]	NCT03723512	ClinicalTrials.gov: NCT03723512. Non-contrast Enhanced MRI in Patients With C3 Glomerulopathy (C3G) or Immune-complex Membranoproliferative Glomerulonephritis (IC-MPGN) Enrolled in the ACH471-205 Study [online]. Stand: 11.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03723512 [Zugriff: 01.03.2024]. 2021.	A5
[11]	NCT04170023	ClinicalTrials.gov: NCT04170023. Study of the Oral Factor D (FD) Inhibitor ALXN2050 in PNH Patients as Monotherapy [online]. Stand: 05.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04170023 [Zugriff: 01.03.2024]. 2023.	A5
[12]	NCT04451434	ClinicalTrials.gov: NCT04451434. Study of Danicopan in Participants of Japanese Descent [online]. Stand: 02.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04451434 [Zugriff: 01.03.2024]. 2021.	A1
[13]	NCT04551599	ClinicalTrials.gov: NCT04551599. A Study of the Effects of Food and Age on Danicopan [online]. Stand: 01.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04551599 [Zugriff: 01.03.2024]. 2023.	A1
[14]	NCT04609696	ClinicalTrials.gov: NCT04609696. Study of the Metabolism of Danicopan in Healthy Adults [online]. Stand: 04.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04609696 [Zugriff: 01.03.2024]. 2022.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ClinicalTrials.gov			
[15]	NCT04709094	ClinicalTrials.gov: NCT04709094. A Drug Interaction Study of Danicopan. [online] Stand: 01.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04709094 [Zugriff: 01.03.2024]. 2021.	A1
[16]	NCT04889391	ClinicalTrials.gov: NCT04889391. Study of Radiolabeled Danicopan in Healthy Male Participants [online]. Stand: 05.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04889391 [Zugriff: 01.03.2024]. 2021.	A5
[17]	NCT04889677	ClinicalTrials.gov: NCT04889677. Study of a Single Dose of Danicopan in Healthy Participants [online]. Stand: 05.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04889677 [Zugriff: 01.03.2024]. 2021.	A1
[18]	NCT04889690	ClinicalTrials.gov: NCT04889690. Study of Multiple Doses of Danicopan in Healthy Participants [online]. Stand: 05.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04889690 [Zugriff: 01.03.2024]. 2021.	A1
[19]	NCT04935294	ClinicalTrials.gov: NCT04935294. Study of Danicopan in Participants With Normal Kidney Function and Participants With Kidney Dysfunction [online]. Stand: 06.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04935294 [Zugriff: 01.03.2024]. 2021.	A5
[20]	NCT04940559	ClinicalTrials.gov: NCT04940559. Study of Different Forms of Danicopan (Tablet, Softgel Capsule, Liquid-filled Capsule) in Healthy Participants [online]. Stand: 06.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04940559 [Zugriff: 01.03.2024]. 2021.	A1
[21]	NCT04988035	ClinicalTrials.gov: NCT04988035. ACTIV-5 / Big Effect Trial (BET-C) for the Treatment of COVID-19 [online]. Stand: 06.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04988035 [Zugriff: 01.03.2024]. 2023.	A1
[22]	NCT05016206	ClinicalTrials.gov: NCT05016206. A Study of the Cardiac Effects of Danicopan in Healthy Adults [online]. Stand: 08.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05016206 [Zugriff: 01.03.2024]. 2021.	A1
[23]	NCT05019521	ClinicalTrials.gov: NCT05019521. A Study of Danicopan in Participants With Geographic Atrophy Secondary to Age-Related Macular Degeneration [online]. Stand: 07.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05019521 [Zugriff: 01.03.2024]. 2023.	A1
[24]	NCT05109390	ClinicalTrials.gov: NCT05109390. A Study of the Drug Interactions Between Danicopan and Cyclosporine, Tacrolimus, Antacids, and Omeprazole in Healthy Adults [online]. Stand: 11.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05109390 [Zugriff: 01.03.2024]. 2021.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ClinicalTrials.gov			
[25]	NCT05389449	ClinicalTrials.gov: NCT05389449. A Long-term Safety and Efficacy Study of Danicopan as an Add-on Therapy to Complement Component 5 Inhibitor (C5i) in Participants With PNH [online]. Stand: 10.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05389449 [Zugriff: 01.03.2024]. 2023.	A5
[26]	NCT05708573	ClinicalTrials.gov: NCT05708573. Potential Drug Interaction Between ALXN2040 and Rosuvastatin [online]. Stand: 04.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05708573 [Zugriff: 01.03.2024]. 2023.	A5
[27]	NCT05982938	ClinicalTrials.gov: NCT05982938. Danicopan Early Access Program [online]. Stand: 12.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05982938 [Zugriff: 01.03.2024]. 2023.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[28]	ACTRN12616000082404	ICTRP: ACTRN12616000082404. ACH471-001; A Single Ascending Dose Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of ACH-0144471 in Healthy Volunteers. [online]. Stand: 01.2020. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=ACTRN12616000082404 [Zugriff: 01.03.2024] 2020.	A1
[29]	NCT03053102	ICTRP: NCT03053102. A Phase 2 Open-Label Proof of Concept Study to Assess the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of ACH-0144471 in Untreated Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) [online]. Stand: 12.2020. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT03053102 [Zugriff: 01.03.2024] 2020.	A5
[30]	NCT03108274	ICTRP: NCT03108274. A Three-Part Phase 1 Study to Determine the Potential Drug Interaction Between ACH-0144471 and Midazolam, Fexofenadine and Mycophenolate Mofetil in Healthy Subjects [online]. Stand: 07.2021. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT03108274 [Zugriff: 01.03.2024] 2021.	A1
[31]	NCT03124368	ICTRP: NCT03124368. A Phase 2a Proof-of-Mechanism, Open-Label Study to Determine the Effect of ACH-0144471 on C3 Levels in Patients With Low C3 Levels Due to Either C3 Glomerulopathy (C3G) or Immune-Complex Membranoproliferative Glomerulonephritis (IC-MPGN) [online]. Stand: 12.2020. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT03124368 [Zugriff: 01.03.2024] 2020.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[32]	NCT03181633	ICTRP: NCT03181633. An Open-Label Study to Evaluate Efficacy and Safety of Long-Term Treatment With ACH-0144471 in Participants Who Completed Clinical Study ACH471-100 [online]. Stand: 10.2022. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT03181633 [Zugriff: 01.03.2024] 2022.	A5
[33]	NCT03369236	ICTRP: NCT03369236. A Phase 2, Proof-of-Concept, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Study of ACH-0144471 Treatment for 6 Months in Patients With C3 Glomerulopathy (C3G), With an Open-label Extension [online]. Stand: 10.2022. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT03369236 [Zugriff: 01.03.2024] 2022.	A1
[34]	NCT03384186	ICTRP: NCT03384186. A Phase 1 Study to Evaluate the Pharmacokinetic Profile of ACH-0144471 Following Administration of Modified Release Prototype Formulations in Healthy Subjects [online]. Stand: 08.2021. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT03384186 [Zugriff: 01.03.2024] 2021.	A1
[35]	NCT03459443	ICTRP: NCT03459443. An Open-Label Phase 2 Proof-of-Concept Study in Patients With C3 Glomerulopathy (C3G) or Immune-Complex Membranoproliferative Glomerulonephritis (IC-MPGN) Treated With ACH-0144471 [online]. Stand: 08.2023. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT03459443 [Zugriff: 01.03.2024] 2023.	A5
[36]	NCT03472885	ICTRP: NCT03472885. A Phase 2 Open-label Study of ACH-0144471 in Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) Who Have an Inadequate Response to Eculizumab Monotherapy [online]. Stand: 02.2023. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT03472885 [Zugriff: 01.03.2024] 2023.	A5
[37]	NCT03555539	ICTRP: NCT03555539. A Phase 1, 2-Part, Open-Label, Single-Dose, Parallel Group Study to Determine the Effect of Hepatic Impairment on the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of ACH-0144471 in Adult Subjects [online]. Stand: 08.2021. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT03555539 [Zugriff: 01.03.2024] 2021.	A5
[38]	NCT03723512	ICTRP: NCT03723512. Sub-project of the Clinical Protocol ACH471-205 "An Open-Label Phase 2 Proof-of-Concept Study in Patients With C3 Glomerulopathy (C3G) or Immune-Complex Membranoproliferative Glomerulonephritis (IC-MPGN) Treated With ACH-0144471" [online]. Stand: 12.2021. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT03723512 [Zugriff: 01.03.2024] 2021.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[39]	NCT04451434	ICTRP: NCT04451434. A Phase 1 Study to Determine the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Danicopan After Administration as an Oral Tablet in the Fed and Fasted States in Participants of Japanese Descent [online]. Stand: 02.2021. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT04451434 [Zugriff: 01.03.2024] 2021.	A1
[40]	NCT04551599	ICTRP: NCT04551599. A Two-Part, Open-Label Phase 1 Study to Evaluate the Effect of Food and Age on the Pharmacokinetics of Danicopan [online]. Stand: 01.2023. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT04551599 [Zugriff: 01.03.2024] 2023.	A1
[41]	NCT04609696	ICTRP: NCT04609696. A 2-Part, Open-Label, Randomized, Single-Dose, 3-Period Crossover, Phase 1, Relative Bioavailability, and Food Effect Study, Comparing Different Formulations of Danicopan in Healthy Adult Subjects [online]. Stand: 04.2022. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT04609696 [Zugriff: 01.03.2024] 2022.	A1
[42]	NCT04709094	ICTRP: NCT04709094. A Three-Part Phase 1 Study to Evaluate the Potential Drug Interaction Between ACH-0144471 and Warfarin, Bupropion, and Ethinyl Estradiol and Norethindrone (Oral Contraceptive) in Healthy Adult Subjects [online]. Stand: 01.2021. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT04709094 [Zugriff: 01.03.2024] 2021.	A1
[43]	NCT04889391	ICTRP: NCT04889391. A Phase I, Open-Label, Single Dose ADME Study of 14C-ACH-0144471 in Healthy Male Subjects [online]. Stand: 05.2021. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT04889391 [Zugriff: 01.03.2024] 2021.	A1
[44]	NCT04889677	ICTRP: NCT04889677. A Single Ascending Dose Study To Assess The Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, And Pharmacodynamics Of ACH 0144471 In Healthy Volunteers [online]. Stand: 05.2021. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT04889677 [Zugriff: 01.03.2024] 2021.	A1
[45]	NCT04889690	ICTRP: NCT04889690. A Multiple Ascending Dose Study To Assess Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, And Pharmacodynamics Of ACH-0144471 In Healthy Volunteers [online]. Stand: 05.2021. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT04889690 [Zugriff: 01.03.2024] 2021.	A1
[46]	NCT04935294	ICTRP: NCT04935294. A Phase I, Open-Label, Parallel Group Study To Evaluate ACH-0144471 Safety, Tolerability, And Pharmacokinetics In Subjects With Normal Renal Function And Subjects With Renal Dysfunction [online]. Stand: 07.2021. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT04935294 [Zugriff: 01.03.2024] 2021.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[47]	NCT04940559	ICTRP: NCT04940559. A Phase 1 Study To Determine The Relative Bioavailability Of ACH-0144471 After Administration Of A Tablet Or Softgel Capsule Versus A Liquid Filled Capsule In Healthy Volunteers [online]. Stand: 07.2021. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT04940559 [Zugriff: 01.03.2024] 2021.	A1
[48]	NCT04988035	ICTRP: NCT04988035. A Multicenter Platform Trial of Putative Therapeutics for the Treatment of COVID-19 in Hospitalized Adults [online]. Stand: 06.2023. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT04988035 [Zugriff: 01.03.2024] 2023.	A1
[49]	NCT05016206	ICTRP: NCT05016206. A Single Ascending Dose, Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Placebo- and Positive Controlled Study to Evaluate the Effect of ACH-0144471 on the QT Interval in Healthy Adult Subjects [online]. Stand: 08.2021. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT05016206 [Zugriff: 01.03.2024] 2021.	A1
[50]	NCT05019521	ICTRP: NCT05019521. A Phase 2, Double-Masked, Placebo-Controlled, Dose Range Finding Study of Danicopan (ALXN2040) in Patients With Geographic Atrophy (GA) Secondary to Age-Related Macular Degeneration (AMD) [online]. Stand: 07.2023. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT05019521 [Zugriff: 01.03.2024] 2023.	A1
[51]	NCT05109390	ICTRP: NCT05109390. A Three-Part Phase 1 Study to Evaluate the Potential Drug Interaction Between ACH-0144471 and Cyclosporine, Tacrolimus, Antacids, and Omeprazole in Healthy Adult Subjects [online]. Stand: 11.2021. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT05109390 [Zugriff: 01.03.2024] 2021.	A1
[52]	NCT05389449	ICTRP: NCT05389449. A Long-term Extension (LTE) Study to Characterize the Safety and Efficacy of Danicopan as an Add-on Therapy to a Complement Component 5 Inhibitor (C5i) in Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) Previously Treated With Danicopan in an Alexion-sponsored Clinical Study [online]. Stand: 10.2023. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT05389449 [Zugriff: 01.03.2024] 2023.	A5
[53]	NCT05708573	ICTRP: NCT05708573. A Phase 1 Study to Evaluate the Potential Drug Interaction Between ALXN2040 and Rosuvastatin in Healthy Adult Participants [online]. Stand: 04.2023. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT05708573 [Zugriff: 01.03.2024] 2023.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
ICTRP			
[54]	NCT05982938	ICTRP: NCT05982938. Early Access Program (EAP) for Danicopan as Add-on Treatment to SOLIRIS® or ULTOMIRIS® in Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) Who Have Clinically Significant Extravascular Hemolysis (csEVH) [online]. Stand: 12.2023. URL: https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT05982938 [Zugriff: 01.03.2024] 2023.	A5

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
EU-CTR			
[55]	EUCTR2016-002652-25	EU-CTR: 2016-002652-25. A Phase 2 Open-Label Proof of Concept Study to Assess the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of ACH-0144471 in Untreated Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002652-25 [Zugriff: 01.03.2024]. 0000.	A5
[56]	EUCTR2016-003525-42	EU-CTR: 2016-003525-42. A Phase 2a Proof-of-Mechanism, Open-Label Study to Determine the Effect of ACH-0144471 on C3 Levels in Patients with Low C3 Levels Due to Either C3 Glomerulopathy (C3G) or Immune-Complex Membranoproliferative Glomerulonephritis (IC-MPGN) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003525-42 [Zugriff: 01.03.2024]. 0000.	A1
[57]	EUCTR2016-003526-16	EU-CTR: 2016-003526-16. A Phase 2 Open-label Study of ACH-0144471 in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) Who Have an Inadequate Response to Eculizumab Monotherapy [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003526-16 [Zugriff: 01.03.2024]. 0000.	A5
[58]	EUCTR2017-000663-33	EU-CTR: 2017-000663-33. A Phase 2, Proof-of-Concept, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Study of ACH-0144471 Treatment for 6 Months in Patients with C3 Glomerulopathy (C3G) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000663-33 [Zugriff: 01.03.2024]. 0000.	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-2)
EU-CTR			
[59]	EUCTR2017-000665-79	EU-CTR: 2017-000665-79. An Open-Label Study to Evaluate Efficacy and Safety of Long-term Treatment with ACH-0144471 in Patients with PNH who Completed Clinical Study ACH471-100 [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000665-79 [Zugriff: 01.03.2024]. 0000.	A5
[60]	EUCTR2017-002674-39	EU-CTR: 2017-002674-39. An Open-Label Phase 2 Proof-of-Concept Study in Patients with C3 Glomerulopathy (C3G) or Immune-Complex Membranoproliferative Glomerulonephritis (IC-MPGN) Treated with ACH-0144471 [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002674-39 [Zugriff: 01.03.2024]. 0000.	A1
[61]	EUCTR2019-003830-17	EU-CTR: 2019-003830-17. A Phase 2 Open-Label Proof of Concept Study to Assess the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of the Oral Factor D (FD) Inhibitor ACH-0145228 in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) Patients as Monotherapy and with an Approved C5 Inhibitor as Background Therapy [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003830-17 [Zugriff: 01.03.2024]. 0000.	A5
[62]	EUCTR2021-001198-22	EU-CTR: 2021-001198-22. A Phase 2, Double-Masked, Placebo-Controlled, Dose Range Finding Study of Danicopan (ALXN2040) in Patients with Geographic Atrophy (GA) Secondary to Age-Related Macular Degeneration (AMD) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001198-22 [Zugriff: 01.03.2024]. 0000.	A1
[63]	EUCTR2021-004253-22	EU-CTR: 2021-004253-22. A Long-term Extension (LTE) Study to Characterize the Safety and Efficacy of Danicopan as an Add-on Therapy to a Complement Component 5 Inhibitor (C5i) in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) Previously Treated with Danicopan in an Alexion-sponsored Clinical Study [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-004253-22 [Zugriff: 01.03.2024]. 0000.	A5

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-87 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-87 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-87 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ALPHA

Artikel ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellungen und Hypothesen	<p>Das Ziel der Studie ALPHA (ALXN2040-PNH-301) ist die Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Danicopan als Zusatztherapie zu einem C5-Inhibitor (Ravulizumab oder Eculizumab) gegenüber Placebo in Kombination mit einem C5-Inhibitor (Ravulizumab oder Eculizumab) bei Patientinnen und Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH) und klinisch signifikanter extravasaler Hämolyse (EVH).</p> <p>Primäres Studienziel</p> <p>Das primäre Ziel der Studie ALPHA ist die Bewertung der Wirksamkeit von Danicopan im Vergleich zu Placebo (jeweils als Zusatztherapie zu einem C5-Inhibitor) zu Woche 12.</p> <p>Der primäre Endpunkt ist die Veränderung des Hämoglobin (Hb)-Wertes zu Woche 12 gegenüber Baseline im Vergleich zu Placebo.</p> <p>Wichtige sekundäre Studienziele</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bewertung der Wirksamkeit von Danicopan in Bezug auf den Anstieg des Hb-Wertes von ≥ 2 g/dl im Vergleich zu Placebo (jeweils als Zusatztherapie zu einem C5-Inhibitor) zu Woche 12, ohne Transfusion • Bewertung der Wirksamkeit von Danicopan in Bezug auf die Vermeidung von Transfusionen im Vergleich zu Placebo (jeweils als Zusatztherapie zu einem C5-Inhibitor) zu Woche 12 • Bewertung der Auswirkung von Danicopan auf die Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT)-Fatigue-Skala im Vergleich zu Placebo (jeweils als Zusatztherapie zu einem C5-Inhibitor) während einer 12-wöchigen Behandlung • Bewertung der Auswirkung von Danicopan auf die absolute Retikulozytenzahl im Vergleich zu Placebo (jeweils als Zusatztherapie zu einem C5-Inhibitor) <p>Weitere sekundäre Studienziele</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bewertung der Wirksamkeit von Danicopan als Zusatztherapie zu einem C5-Inhibitor in Bezug auf den Transfusionsbedarf zu Woche 24 bei Patientinnen und Patienten, die 24 Wochen lang Danicopan erhalten haben • Bewertung der Wirksamkeit von Danicopan in Bezug auf den Transfusionsbedarf im Vergleich zu Placebo (jeweils als Zusatztherapie zu einem C5-Inhibitor) zu Woche 12

Artikel ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<ul style="list-style-type: none"> • Bewertung der Auswirkung von Danicopan als Zusatztherapie zu einem C5-Inhibitor auf die FACIT-Fatigue-Skala während einer 24-wöchigen Behandlung • Bewertung der Wirksamkeit von Danicopan als Zusatztherapie zu einem C5-Inhibitor in Bezug auf die Hb-Stabilisierung • Bewertung der Wirksamkeit von Danicopan als Zusatztherapie zu einem C5-Inhibitor in Bezug auf die Verbesserung des Hb-Wertes bei gleichzeitigem Fehlen von Transfusionen zu Woche 24 • Bewertung zusätzlicher Labormarker, die bei PNH-Patientinnen und Patienten relevant sind <p>Explorative Studienziele</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bewertung der patientenberichteten Endpunkte und anderer gesundheitsbezogenen Lebensqualitätsmaße während der 24-wöchigen Behandlung • Charakterisierung der Pharmakokinetik (PK) und Pharmakodynamik (PD) von Danicopan <p>Sicherheitsbezogene Studienziele</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit während der 24-wöchigen Behandlung mit Danicopan als Zusatztherapie zu einem C5-Inhibitor • Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von Danicopan als Zusatztherapie zu einem C5-Inhibitor während der LTE (Long-Term Extension)-Phase <p>In Ländern, in denen Ravulizumab nicht zugelassen ist</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bewertung der Immunogenität bei Patientinnen und Patienten, die Ravulizumab erhalten
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Bei der ALPHA-Studie handelt es sich um eine internationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie der Phase III. Die Patientinnen und Patienten wurden im Verhältnis 2:1 (Danicopan:Placebo) randomisiert.</p> <p>Es gab folgende Studienphasen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Screening-Phase: bis zu 45 Tage • Behandlungsphase 1 (TP1) über 12 Wochen: Gabe von Danicopan oder Placebo, jeweils als Zusatztherapie zu einem C5-Inhibitor (Ravulizumab oder Eculizumab) • Behandlungsphase 2 (TP2) über 12 Wochen (bis Woche 24): Nach TP1 (Woche 12) wechselten diejenigen Patientinnen und Patienten, die in TP1 zu Placebo randomisiert wurden, für 12 Wochen zu Danicopan. Patientinnen und Patienten, die zuvor Danicopan erhielten, wurden für weitere 12 Wochen mit Danicopan behandelt. Während der gesamten Studienphase wurde die laufende Therapie mit Ravulizumab oder Eculizumab beibehalten. • Long-term Extension (LTE): Nach Beendigung der TP2 (Woche 24) konnten die Patientinnen und Patienten mit der gleichen Danicopan Dosis, die sie in Woche 24 zusätzlich zu ihrer Therapie mit Ravulizumab oder Eculizumab erhalten hatten, in das LTE-Jahr 1 übergehen. Die LTE ermöglichte eine Fortführung der Bewertung von Danicopan + C5-Inhibitor über einen längeren Zeitraum hinsichtlich

Artikel ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<p>der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit. Ab der LTE hatten die Patientinnen und Patienten, die Eculizumab als C5-Inhibitor erhielten, die Möglichkeit zu Ravulizumab zu wechseln. Anschließend konnten die Patientinnen und Patienten die Teilnahme an dieser Studie beenden oder mit dem optionalen LTE-Jahr 2 fortfahren.</p> <p>Alle Patientinnen und Patienten, die am LTE-Jahr 2 teilnahmen, konnten entweder ohne Behandlungs-unterbrechung in die Studie ALXN2040-PNH-303 von Alexion wechseln oder die Teilnahme an der laufenden Studie ALPHA zum vorgesehenen Zeitpunkt abschließen.</p>
3b	<p>Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung</p>	<p>Das Studienprotokoll (Originalversion) wurde am 18.11.2019 genehmigt.</p> <p>Protokollamendments</p> <p>Es wurden insgesamt sechs globale Protokollamendments vorgenommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Amendment 1.0 wurde am 17.04.2020 genehmigt • Amendment 2.0 wurde am 10.06.2020 genehmigt • Amendment 3.0 wurde am 11.08.2020 genehmigt • Amendment 4.0 wurde am 21.10.2020 genehmigt • Amendment 5.0 wurde am 16.07.2021 genehmigt • Amendment 6.0 wurde am 25.02.2022 genehmigt <p>Darunter waren länderspezifische Amendments für Länder, in denen Ravulizumab nicht zugelassen ist, um Ravulizumab als Studienmedikament verfügbar zu machen (Amendments 2.1, 3.1, 4.1, 5.1, 6.1 und 6.2). Ein Amendment war spezifisch für die USA (6.3). Keine der Änderungen beeinträchtigte die Patientensicherheit oder die Integrität der Studie. Alle Protokollamendments wurden vor der ersten Interimsanalyse finalisiert.</p> <p>Amendment 1.0 (global)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wichtige administrative Aktualisierungen wurden vorgenommen: <ul style="list-style-type: none"> • Sponsorennamensänderung: von Achillion Pharmaceuticals, Inc to Alexion Pharmaceuticals Inc. • Danicopan-Bezeichnung wurde von ACH0144471 auf ALXN2040 geändert. • Studiennummer wurde von ACH471-105 auf ALXN2040-PNH-301 geändert. • Die aus dem Sponsorenwechsel resultierenden Änderungen wurden ergänzt. • Die Patientenpopulation wurde ausdrücklich definiert als Patientinnen und Patienten mit extravasaler Hämolyse (EVH). • Das Studiendesign wurde in doppelblind umgewandelt, und dies wurde im Studienuntersuchungsplan, anderen Abschnitten und in den operativen Aspekten berücksichtigt. • Impfvorschriften wurden präzisiert. • Die Ein- und Ausschlusskriterien wurden angepasst (das Einschlusskriterium bezüglich der Anämie wurde präziser definiert; Klärung bezüglich der Laboranomalien bei den Ausschlusskriterien) • Die Stichprobengröße der Studie wurde erhöht. • Die Liste der wichtigen sekundären Endpunkte und anderer sekundärer Endpunkte wurde präzisiert. • Analyse des primären Endpunkts und der sekundären Endpunkte wurde spezifiziert. • Interimsanalyse wurde hinzugefügt.

Artikel ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<ul style="list-style-type: none"> • Neue Abschnitte bezüglich des Data Monitoring Committee (DMC) und der Transfusionsleitlinien vor und während der Studie wurden hinzugefügt. • Der Abschnitt bezüglich der individuellen Abbruchkriterien wurden entfernt. • Analysen zu patientenberichteten Endpunkten und zur Lebensqualität wurden ergänzt; die Liste der Laboruntersuchungen wurde um die neuen Analysen ergänzt. <p>Amendment 2.0 (global/lokal)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klarstellung zur Unterscheidung zwischen Begleit- und Hintergrundtherapien. • Hinzufügen einer „Review of the Safety“-Card an verschiedenen Zeitpunkten in den Tabellen des Studienuntersuchungsplans. • Hinzufügen eines neuen Abschnitts bezüglich der Interventionen nach Beendigung der Studie. • Hinzufügen von Informationen zur Aufhebung der Verblindung. <p>Amendment 2.1 (lokal, für Länder, in denen Ravulizumab nicht zugelassen ist)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hinzufügen eines neuen Sicherheitsstudienziels und eines neuen Sicherheitsendpunktes für die Bewertung der Immunogenität bei Patientinnen und Patienten, die Ravulizumab erhalten. • Zur Berücksichtigung der Anforderungen für Ravulizumab wurde die Dauer der männlichen und weiblichen Empfängnisverhütung, die nach der letzten Dosis des Studienmedikaments einzuhalten ist, verlängert. • Die Follow-up-Periode wurde auf 56 Tage verlängert, um den Anforderungen für Ravulizumab zu entsprechen. • Der Studienuntersuchungsplan wurde aktualisiert, um die Verwendung von Ravulizumab als Studienmedikament zu berücksichtigen. • Einzelheiten zum Dosierungsschema, zur Zubereitung und zur Handhabung von Ravulizumab wurden angegeben. • Das Vorgehen für das Infektionsrisikomanagement wurde zur Klarstellung hinzugefügt. • Erläuterung zu den Interventionen nach Studienende wurden hinzugefügt. • Informationen zur Aufhebung der Verblindung wurden hinzugefügt. • Hinzufügen eines neuen Ausschlusskriteriums bezüglich der Überempfindlichkeit gegen IMP bzw. gegen eines der IMP-Hilfsstoffe. <p>Amendment 3.0 (global/lokal), Amendment 3.1 (lokales, für verschiedene Länder)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Ein- und Ausschlusskriterien wurden angepasst (Hinzufügen eines neuen Ausschlusskriteriums für Blutungen und Anämien, die nicht primär durch EVH bedingt sind, Überarbeitung des Einschlusskriteriums bezüglich der Dauer der Empfängnisverhütung). • Der Text wurde in bestimmten Abschnitten aktualisiert, um das potenzielle Risiko einer Leberschädigung und die Hinweise für das Absetzen von Danicopan zu spezifizieren. • Hinweis hinzugefügt, dass zugelassene Dosierungen von C5-Inhibitoren verwendet werden müssen. • Informationen über den Wechsel zwischen verschiedenen C5-Inhibitoren wurde hinzugefügt.

Artikel ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<ul style="list-style-type: none"> • Informationen wurden hinzugefügt, um das Risiko der Entblindung aufgrund bestimmter Labortests zu verringern. • Einzelheiten zum Datenschutz im Hinblick auf die Datensicherheit wurden hinzugefügt. <p>Amendment 4.0 (global/lokal), Amendment 4.1 (lokales, für verschiedene Länder)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Danicopan-Anfangsdosis 100 mg wurde entfernt. • Eine von zwei Follow-up-Visiten wurde gestrichen; eine einzige Follow-up-Visite etwa 30 (+ 7) Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikation wurde festgelegt. • Die Tapering-Anweisungen wurden aktualisiert. • Die Ein- und Ausschlusskriterien wurden angepasst (Hinzufügen eines neuen Einschlusskriteriums, um die Aufnahme von Patientinnen und Patienten zu ermöglichen, die eine stabile Dosis an Eisen, Folsäure und/oder Vitamin B12 einnehmen; Entfernung des Ausschlusskriteriums, das Patientinnen und Patienten mit einem Screening-Ergebnis der alkalischen Phosphatase > 2 × Obergrenze des Normalwerts (ULN, Upper limit of normal) ausschloss; Einführung einer Obergrenze von maximal 30 % der Patientinnen und Patienten mit < 2 Transfusionen in den 6 Monaten vor dem Screening; Reduktion der Anzahl der Zeitpunkte für die Dosiserhöhung und Vereinfachung der Dosiserhöhung). • Hinzufügen der Informationen für das verbesserte PK/PD-Sampling und einer PK/PD-Tabelle, in der der Zeitplan und die ungefähren Blutmengen für die Blutentnahme beschrieben werden. • Ein explorativer Endpunkt und Endpunkte zur Charakterisierung der PK und PD des Studienmedikaments wurden hinzugefügt. • Der Fiebermanagementplan wurde entfernt. • Die Transfusionsleitlinien wurden überarbeitet, um die Verabreichung von Erythrozytenkonzentraten zu empfehlen, wenn der Hb-Wert < 7 g/dl statt < 6 g/dl war. • Eine Risikobeurteilung und -minderung für die Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19) wurde hinzugefügt. <p>Amendment 5.0 (global/lokal), Amendment 5.1 (lokal, für verschiedene Länder)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderungen der Ein- und Ausschluss- und der Abbruchskriterien, um Klarheit zu schaffen über <ul style="list-style-type: none"> ○ Einschluss von Patientinnen und Patienten mit Eisenüberladung und Anomalien der Leberenzyme ○ Einschluss von Patientinnen und Patienten, die gleichzeitig Steroide und andere Immunsuppressiva einnehmen ○ Änderung der Häufigkeit der C5-Inhibitoreneinnahme für mehr Komfort der Patientinnen und Patienten. • Hinzufügen des Textes bezüglich der Laborproben zwecks Flexibilität. • Änderung des Textes: Statt 30 % wurden ca. 40 % der Patientinnen und Patienten mit < 2 Transfusionen in den letzten 6 Monaten in die Studie aufgenommen. • Überarbeitung der Vorschriften für die Interimsanalyse. • Überarbeitung der für die Sekundäranalysen verwendeten statistischen Methoden. • Hinzufügen eines Anhangs zur COVID-19-Impfstoff-Risikobewertung.

Artikel ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<p>Amendment 6.0 (global), Amendments 6.1 und 6.2 (lokal, für verschiedene Länder)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hinzufügen zusätzlicher sekundärer Studienziele und Endpunkte. • Verlängerung der LTE-Phase auf 2 Jahre. • Abschnitt bezüglich der Dosisunterbrechungen wurde hinzugefügt. • Aktualisierungen der statistischen Abschnitte zur Berücksichtigung dieser Änderungen. • Änderungen der Einschlusskriterien (Transfusionspflicht vor Studienbeginn wurde entfernt; Änderung des Neutrophilenzahl-Grenzwertes von $\geq 750/\mu\text{L}$ auf $\geq 500/\mu\text{L}$) <p>Amendment 6.3 (lokales, für die USA)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aktualisierung der primären Wirksamkeitsanalyse (basierend auf der Rückmeldung der FDA in Bezug auf den Unterschied in der Hb-Veränderung von Baseline bis zur Woche 12 zwischen der mit Danicopan behandelten Gruppe und der Placebogruppe, durchgeführt mittels eines Re-Randomisierungstests mit einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05. • Die Mixed-Model Repeated Measure (MMRM)-Modellanalyse wurde als Sensitivitätsanalyse ausgewiesen. • Veränderungen des Hb-Wertes in der Per-Protokoll Population wurde als unterstützende Analyse für den primären Wirksamkeitsendpunkt hinzugefügt. <p>Darüber hinaus wurden kleinere redaktionelle Änderungen vorgenommen. Dazu gehören u. a. geringfügige Bearbeitungen von einzelnen Wörtern oder kurzen Sätzen. Diese Änderungen sind in dieser Zusammenfassung der Änderungen nicht einzeln aufgeführt.</p>
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein- / Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien</p> <p>Patientinnen und Patienten konnten nur dann in die Studie aufgenommen werden, wenn alle folgenden Kriterien erfüllt waren:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Diagnose von PNH. 2. Klinisch signifikante EVH, definiert durch: <ul style="list-style-type: none"> • Anämie ($\text{Hb} \leq 9,5 \text{ g/dl}$) mit absoluter Retikulozytenzahl $\geq 120 \times 10^9/\text{l}$. 3. Behandlung mit einem zugelassenen C5-Inhibitor seit mindestens 6 Monaten vor dem Tag 1 dieser Studie in einer zugelassenen Dosis (oder höher) und ohne Änderung der verordneten Dosis oder des Intervalls seit mindestens 24 Wochen vor Tag 1 der Studie. Patientinnen und Patienten, die vor kurzem von Eculizumab auf Ravulizumab umgestellt wurden, mussten vor Tag 1 mindestens die Induktionsdosis und drei Erhaltungsdosen (während mindestens 24 Wochen) von Ravulizumab erhalten haben. Infusionen, die aus logistischen Gründen/Patientenbequemlichkeit außerhalb des vorgeschriebenen Intervalls verabreicht wurden, galten nicht als Änderung des vorgeschriebenen Intervalls und sollten vor der Randomisierung mit dem Medical Monitor besprochen werden. 4. Thrombozytenzahl $\geq 30.000/\mu\text{l}$ ohne Notwendigkeit der Thrombozytentransfusionen.

Artikel ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<p>5. Absolute Neutrophilenzahl (ANCs) $\geq 500/\mu\text{l}$.</p> <p>6. Dokumentierte Impfung gegen Meningokokken-Infektion, entweder innerhalb der vergangenen 3 Jahre vor oder unmittelbar zum Zeitpunkt des Behandlungsbeginns mit dem Studienmedikament. Patientinnen und Patienten, die weniger als 2 Wochen nach einer Meningokokken-Impfung die Einnahme der Studienmedikation beginnen, mussten bis 2 Wochen nach Erhalt der Impfung mit geeigneten prophylaktischen Antibiotika behandelt werden.</p> <p>7. Alter von 18 Jahren oder älter (bzw. älter oder gleich dem Mindestalter für Erwachsene gemäß den örtlichen gesetzlichen Bestimmungen).</p> <p>8. Patientinnen im gebärfähigen Alter mussten sich verpflichten, eine hochwirksame oder akzeptable Methode der Empfängnisverhütung ab dem Datum der Unterzeichnung der Einverständniserklärung bis zum angegebenen Zeitraum nach der letzten Dosis ihres C5-Inhibitors gemäß der Produktkennzeichnung anzuwenden. Patientinnen im gebärfähigen Alter mussten außerdem einen negativen Serum-Schwangerschaftstest während des Screenings und einen negativen Urin-Schwangerschaftstest an Tag 1 der Studie vorweisen.</p> <p>9. Patientinnen, die nachweislich nicht gebärfähig waren, mussten keine Verhütungsmethode anwenden.</p> <p>10. Nicht sterile männliche Patienten mussten sich verpflichten, eine hochwirksame oder akzeptable Methode der Empfängnisverhütung mit einer Partnerin im gebärfähigen Alter vom ersten Tag der Einnahme bis 90 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments anzuwenden.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Männer, die chirurgisch steril waren, brauchten keine zusätzliche Verhütungsmethode anzuwenden. • Männer mussten sich bereit erklären, während der Teilnahme an dieser Studie und bis 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation kein Sperma zu spenden. <p>11. Patientinnen und Patienten mussten in der Lage sein, eine Einverständniserklärung zu unterzeichnen, die die Einhaltung der im Formular zur Einwilligung nach Aufklärung (ICF) und im Studienprotokoll aufgeführten Anforderungen und Einschränkungen beinhaltete.</p> <p>12. Patientinnen und Patienten mussten Zugang zu medizinischer Notfallversorgung haben.</p> <p>13. Patientinnen und Patienten, die eine Eisen-, Folsäure- und Vitamin-B12-Supplementierung erhielten, konnten an der Studie teilnehmen, wenn die Dosis mindestens 30 Tage vor Tag 1 stabil war.</p> <p>Ausschlusskriterien</p> <p>Patientinnen und Patienten, auf die eines der folgenden Kriterien zutrif, wurden von der Studie ausgeschlossen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Vorgeschichte einer größeren Organtransplantation (z. B. Herz, Lunge, Niere, Leber) oder eine hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT).

Artikel ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<ol style="list-style-type: none"> 2. Bekannte aplastische Anämie oder andere Knochenmarkinsuffizienz, die eine HSZT oder andere Therapien, einschließlich Antithymozytenglobulin und/oder Immunsuppressiva, erforderte, es sei denn, die Dosis der Immunsuppressiva war seit mindestens 12 Wochen vor Tag 1 stabil und es wurde erwartet, dass die Dosis bis Woche 24 stabil bleiben sollte 3. Behandlung mit einem anderen Prüfpräparat als C5-Inhibitoren (Eculizumab oder Ravulizumab) innerhalb von 30 Tagen oder 5 Halbwertszeiten des Prüfpräparats vor Studienbeginn, je nachdem, welcher Wert größer war. 4. Bekannter oder vermuteter Komplementmangel. 5. Bekannte zugrundeliegende Blutungsstörungen (z. B. Mangel an Gerinnungsfaktoren, idiopathische thrombozytopenische Purpura, Von-Willebrand-Krankheit usw.) oder andere Erkrankungen, die zu einer Anämie führen, die nicht primär auf PNH zurückzuführen waren. 6. Aktive bakterielle oder virale Infektion, eine Körpertemperatur > 38°C bei zwei aufeinander-folgenden täglichen Messungen, Anzeichen einer anderen Infektion oder einer Erkrankung mit Fieber in der Vorgeschichte innerhalb von 14 Tagen vor der ersten Verabreichung des Studienmedikaments. 7. Anamnese oder Vorhandensein klinisch relevanter Komorbiditäten, die die Patientin/den Patienten für die Studie ungeeignet machen würden (z. B., weil sie wahrscheinlich zu einer Verschlechterung des Zustands der Patientin/des Patienten führen, die Sicherheit der Patientin/des Patienten während der Studie beeinträchtigen oder die Ergebnisse der Studie verfälschen würden). 8. Laboranomalien beim Screening, einschließlich: <ul style="list-style-type: none"> • ALT > 2 × ULN (> 3 × ULN bei Patientinnen und Patienten mit nachgewiesener Eisenüberladung der Leber, definiert durch Serumferritinwerte ≥ 500 ng/ml). Die Aufnahme von Patientinnen und Patienten mit dokumentierter Eisenüberladung und ALT > 2 × ULN erfolgte von Fall zu Fall individuell, nach vorheriger Absprache mit dem Medical Monitor. • Direktes Bilirubin > 2 × ULN, mit Ausnahme von: <ul style="list-style-type: none"> ○ Patientinnen und Patienten, die nach Ansicht des Prüfers ein direktes Bilirubin > 2 × ULN aufgrund von EVH hatten und/oder ○ Patientinnen und Patienten mit nachgewiesenem Gilbert-Syndrom. Wenn der Verdacht auf das Gilbert-Syndrom bestand, wurde die Patientin/der Patient beim Screening auf diese Erkrankung getestet. 9. Jede andere klinisch bedeutsame Laboranomalie, die die Patientin/den Patienten nach Ansicht des Prüfers für die Studie ungeeignet machen oder sie/ihn einem unangemessenen Risiko aussetzen würde. 10. Patientinnen, die schwanger waren, stillten oder planteten, während der Studie oder innerhalb von 90 Tagen nach Verabreichung des Studienmedikaments schwanger zu werden. 11. Aktuelle Hinweise auf eine biliäre Cholestase.

Artikel ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<p>12. Nachweis einer Hepatitis-B-Infektion (positives Hepatitis-Oberflächenantigen [HBsAg] oder positiver Kernantikörper [anti-HBc] mit negativem Oberflächenantikörper [anti-HBs]) oder einer Hepatitis-C-Virusinfektion (HCV-Antikörper positiv), außer bei Patientinnen und Patienten mit dokumentierter erfolgreicher Behandlung und dokumentiertem anhaltenden virologischen Ansprechen (SVR) beim Screening.</p> <p>13. Nachweis einer Infektion mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV-Antikörper positiv) beim Screening.</p> <p>14. Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) < 30 ml/min/1,73 m² und/oder Dialysepatienten.</p> <p>15. Überempfindlichkeit gegen das Prüfpräparat (Danicopan oder Ravulizumab) oder einen seiner Hilfsstoffe.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die ALPHA-Studie wurde an 80 Zentren in 18 Ländern (Brasilien, Deutschland, Frankreich, Griechenland, Israel, Italien, Japan, Kanada, Malaysia, Niederlande, Polen, Spanien, Südkorea, Taiwan, Thailand, Tschechien, Vereinigte Staaten, Vereinigtes Königreich) in Europa, Nordamerika, Südamerika und Asien durchgeführt.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Danicopan-Arm/Placebo-Arm</p> <p>Die Studienmedikation in der ALPHA-Studie umfasste Danicopan bzw. Placebo mit jeweils einer Hintergrundtherapie, bestehend aus einem C5-Inhibitor (Ravulizumab oder Eculizumab).</p> <p>Die geplante Anfangsdosis von Danicopan war 150 mg dreimal täglich und wurde oral als Filmtablette verabreicht. Sofern die Anfangsdosis gut verträglich war, konnten die Patientinnen und Patienten in Woche 6 (TP1) auf 200 mg dreimal täglich hochgestuft werden, wenn der Hb-Wert in Woche 4 nicht um ≥ 2 g/dl (≥ 20 g/l) gegenüber dem Wert zu Baseline gestiegen war, oder sie in den vorangegangenen 4 Wochen eine Transfusion erhalten hatten.</p> <p>Weiterhin konnte die Dosis in Woche 12 und Woche 18 (TP2) erhöht werden, wenn sich der Hb-Wert der Patientinnen und Patienten in Woche 10 bzw. Woche 16 gegenüber dem Wert zu Baseline nicht mindestens auf den Mittelwert des geschlechtsspezifischen Normalbereichs normalisiert hatte oder er/sie in den vorangegangenen vier Wochen eine Transfusion erhalten hatte.</p> <p>In der LTE konnte die Dosis auf 200 mg dreimal täglich erhöht werden, sofern dies in den vorherigen Behandlungsphasen noch nicht erfolgte, unter der Voraussetzung, dass sie die Dosierung zuvor mindestens über 4 Wochen lang beibehalten hatten und gemäß Prüfarzt eine zusätzliche Wirksamkeit erreicht werden konnte.</p> <p>Die Placebo-Tabletten wurden identisch zu Danicopan verpackt, etikettiert und verabreicht. Die Anfangsdosis war demnach gleich und die Dosiserhöhung wurde für die Patientinnen und Patienten im Placebo-Arm auf eine ähnliche Weise durchgeführt.</p>

Artikel ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<p>Hintergrund-/Begleittherapien</p> <p>Danicopan (bzw. Plabebo) wurden als Zusatztherapie zu einer C5-Inhibitor-Hintergrundtherapie (Ravulizumab oder Eculizumab) verabreicht. In den Ländern, in denen Ravulizumab nicht zugelassen war, wurde die Verwendung von Ravulizumab als Studienmedikation mithilfe der lokalen (länderspezifischen) Amendments ermöglicht (siehe Punkt 3b).</p> <p>Patientinnen und Patienten durften während der ersten 24 Wochen der Studie nicht von ihrem C5-Inhibitor auf einen anderen wechseln. Der Wechsel war während des LTE-Zeitraums erlaubt. Der einzige zugelassene Wechsel war von Eculizumab zu Ravulizumab.</p> <p>Die Verwendung spezifischer Begleittherapien (nicht C5-Inhibitoren) wurde in jedem Fall individuell vom Studienleiter und vom Sponsor überprüft und detailliert im elektronischen Fallberichtsformular (eCRF) festgehalten.</p> <p>Im Allgemeinen galt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Verabreichung von Folsäure und/oder Erythropoese-stimulierenden Mitteln war erlaubt, wenn die Dosis mindestens 30 Tage vor Tag 1 stabil war und bis Woche 24 stabil blieb (ohne Änderung der Menge oder Häufigkeit). • Die Verabreichung von Steroiden oder anderen Immunsuppressiva war zulässig, wenn die Dosis mindestens 12 Wochen vor Tag 1 stabil war und bis Woche 24 stabil blieb. • Orale, injizierbare, implantierbare, transdermale oder intravaginale Hormontherapien waren zur Empfängnisverhütung oder Hormonersatztherapie erlaubt. • Prophylaktische Antibiotika waren erlaubt, wenn sie nach lokalen klinischen Praktiken/Leitlinien während der Behandlung mit dem Hintergrund-C5-Inhibitor zulässig waren.
6	Zielkriterien	
6a	<p>Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten</p>	<p><u>Primärer Endpunkt</u></p> <p>Veränderung des Hb-Wertes zu Woche 12 gegenüber Baseline</p> <p><u>Wichtige sekundäre Endpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Hb-Anstieg von ≥ 2 g/dl zu Woche 12, ohne Transfusion • Vermeidung von Transfusionen bis Woche 12 • FACIT-Fatigue-Skala zu Woche 12 gegenüber Baseline • Absolute Retikulozytenzahl zu Woche 12 gegenüber Baseline <p><u>Weitere sekundäre Endpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Transfundierte Erythrozyteneinheiten und Transfusionsfälle während der 24 Wochen der Behandlung mit Danicopan im Vergleich zu 24 Wochen vor Behandlungsbeginn • Vermeidung von Transfusionen bis Woche 24 • Transfundierte Erythrozyteneinheiten und Transfusionsfälle während der 12-wöchigen Behandlung mit Danicopan im Vergleich zu den 12 Wochen unter Placebo • FACIT-Fatigue-Skala zu Woche 24 gegenüber Baseline • Hb-Stabilisierung während der letzten 12 Wochen der Behandlung bei Patientinnen und Patienten, die 24 Wochen Danicopan erhielten • Hb-Anstieg von ≥ 2 g/dl zu Woche 24, ohne Transfusion • Gesamtbilirubin und direktes Bilirubin zu Woche 12 gegenüber Baseline

Artikel ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<ul style="list-style-type: none"> Größe von PNH-Erythrozytenklonen und der Ablagerung von C3-Fragmenten auf PNH-Erythrozyten zu Woche 12 gegenüber Baseline LDH zu Woche 12 gegenüber Baseline Hb-Normalisierung nach 12 und 24 Wochen <p>Explorative Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> European Quality of Life Five-Domain Scale 3-Level Scale (EQ-5D-3L) zu Woche 12 und 24 gegenüber Baseline European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire-Core 30 Scale (QLQ-C30) zu Woche 12 und 24 gegenüber Baseline Work Productivity and Activity Impairment (WPAI:ANS) zu Woche 12 und 24 gegenüber Baseline Inanspruchnahme von Ressourcen des Gesundheitswesens (HRU, Health care resource utilization) zu Woche 12 und 24 gegenüber Baseline Plasmakonzentrationen von Danicopan im Zeitverlauf PD-Biomarker gegenüber Baseline <p>Sicherheit</p> <ul style="list-style-type: none"> Sicherheit und Verträglichkeit während der Behandlung in TP1, TP2, LTE: TEAE, SUE, Laboranomalien, UE, die zum Therapieabbruch führten ADAs bei den Patientinnen und Patienten unter Ravulizumab
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Siehe Punkt 3b.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Patientinnen und Patienten mit PNH, die unter Behandlung mit einem C5-Inhibitor weiterhin noch anämisch sind, weisen typischerweise im Durchschnitt einen Hb-Wert von 10,5 g/dl auf. Alle in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten, die an dieser Studie teilnahmen, hatten einen Hb-Wert von $\leq 9,5$ g/dl. Ein Unterschied von mindestens 2 g/dl zwischen den Behandlungsarmen in Bezug auf die durchschnittliche Verbesserung gegenüber dem Wert zu Baseline nach 12 Behandlungswochen wurde als klinisch relevant angesehen. Zudem wurde angenommen, dass etwa 10 % der Patientinnen und Patienten die Studie vor Erreichen des primären Endpunkts abbrechen würden. Basierend auf diesen Definitionen erfolgte die Fallzahlplanung: Ausgehend von einem statistischen Signifikanzniveau von 0,05 (zweiseitig) und einer Standardabweichung von 1,6 g/dl – geschätzt aus der Studie ACH471-101 – betrug die statistische Aussagekraft für den primären Endpunkt unter Verwendung eines Zweistichproben-Tests 99 %, um den Unterschied hinsichtlich der Veränderung gegenüber Baseline von 2 g/dl (Alternativhypothese) zu ermitteln. Für den sekundären Endpunkt, den Anteil an Patientinnen und Patienten, die ohne Transfusion einen Anstieg des Hb-Wertes von ≥ 2 g/dl zu Woche 12 erreichen, hatte die Studie eine Power von > 95 %. Dabei wurde davon ausgegangen, dass mindestens 35 % der Patientinnen und Patienten im Danicopan-Arm und 5 % im Placebo-Arm dieses Kriterium erfüllen konnten. Für den weiteren sekundären Endpunkt der Patientinnen und Patienten mit einer Transfusionsfreiheit</p>

Artikel ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<p>hatte die Studie eine Power von 70 %, unter der Annahme, dass 90 % der Patientinnen und Patienten im Danicopan-Arm und 64 % im Placebo-Arm eine Transfusionsfreiheit haben werden. Für die Veränderung der FACIT-Fatigue-Skala gegenüber Baseline zu Woche 12 hatte die Studie eine Power von 91 % mit einem Zweistichproben-t-Test. Hierbei wurde ein Unterschied von 9 Punkten zwischen den beiden Behandlungsarmen als klinisch relevant angesehen. Die Berechnung der Power basierte auf der Annahme einer Standardabweichung von 11, die in der Studie ALXN1210-PNH-301 bei PNH-Patientinnen und Patienten beobachtet worden war. Eine Power von 80 % stützte sich auf der Annahme einer Standardabweichung von 13 aus der Studie ACH471-101.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Die vorab festgelegte Interimsanalyse zur Wirksamkeit (IA1, 1. Datenschnitt vom 28.06.2022) wurde durchgeführt, sobald etwa 75 % der geplanten 84 Teilnehmer (N = 63) das Ende von TP1 gemäß dem Protokoll erreicht hatten.</p> <p>Die IA2 (2. Datenschnitt vom 20.09.2022) wurde wiederholt, als die 63 Patientinnen und Patienten, die in IA1 auf Wirksamkeit untersucht wurden, das Ende des TP2 erreicht hatten. Die Sicherheitsanalysen wurden zur IA2 für alle 86 randomisierten Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer durchgeführt.</p> <p>Die IA3 (3. Datenschnitt vom 31.03.2023) erfolgte, als alle 86 Patientinnen und Patienten, die in der Studie eingeschlossen wurden, das Ende der TP2 erreicht hatten. Zum Zeitpunkt des 3. Datenschnittes befanden sich 83 Patientinnen und Patienten im mFAS (Danicopan/Danicopan-Arm: n = 57; Placebo/Danicopan-Arm: n = 26). Die Abweichung von drei Patientinnen und Patienten im Placebo/Danicopan-Arm begründet sich darin, dass deren 12-wöchige erste Behandlungsphase (TP1) aufgrund eines vorzeitigen Wechsels von Placebo zu Danicopan nach einer positiven Interimsanalyse und einer Empfehlung des DMC verkürzt wurde. Alle Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer hatten mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten, sodass das SAS alle 86 randomisierten Patientinnen und Patienten beinhaltete (Danicopan/Danicopan-Arm: n = 57; Placebo/ Danicopan-Arm: n = 29).</p>
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Stochastische dynamische Zuteilungsregeln wurden für den Stratifizierungsfaktor (siehe Punkt 8b) verwendet, um die Patientinnen und Patienten am ersten Studientag der TP1 über ein interaktives Antwortsystem (IRT, Interactive Response Technology) in einem Zuteilungsverhältnis von 2:1 entweder dem Danicopan- oder dem Placebo-Arm zuzuweisen.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>Bei der Randomisierung wurden Patientinnen und Patienten stratifiziert nach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Transfusionsanamnese im Zeitraum von 6 Monaten vor Screening (≤ 2 Transfusionen; > 2 Transfusionen) • Hämoglobinwert zum Zeitpunkt des Screenings ($< 8,5$ g/dl; $\geq 8,5$ g/dl) • Patientinnen und Patienten aus Japan (ja; nein)

Artikel ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment), Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter, zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Randomisierung erfolgte durch das IRT. Die Zuteilung der Behandlung in TP1 war doppelt verblindet. Obwohl alle Patientinnen und Patienten während TP2 und LTE Danicopan erhielten, blieb die Zuweisung der Behandlungsgruppe für TP1 bis zur Entblindung nach dem DBL für die erste Interimsanalyse und DMC-Review verblindet.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden / Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/ Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierung erfolgte durch das IRT.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Es handelt sich um eine doppelt verblindete Studie. Die Patientinnen und Patienten, der Sponsor und das in die Durchführung der Studie involvierte Personal waren bezüglich der Verabreichung von Danicopan oder Placebo verblindet.

Artikel ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Siehe Punkt 5
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Beurteilung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Analysepopulationen</p> <ul style="list-style-type: none"> • FAS-Population (primäre Population für alle Wirksamkeitsanalysen): Alle randomisierten Patientinnen und Patienten. Die Daten wurden nach ITT-Prinzip nach den Behandlungsgruppen ausgewertet, denen die Patienten nach dem Zufallsprinzip zugewiesen wurden, auch wenn Patientinnen und Patienten die zugewiesene Behandlung nicht eingenommen hatten, nicht die richtige Behandlung erhalten oder das Protokoll nicht eingehalten hatten. • Interim-Efficacy-Analysis-Set: Population für die Durchführung der Interimsanalysen der Wirksamkeitsendpunkte (siehe Punkt 7b). • Per-Protokoll-Set: Alle randomisierten Patientinnen und Patienten der FAS-Population, die $\geq 80\%$ der gesamten im Protokoll festgelegten Danicopan-Dosis während TP1 erhielten, alle Ein- und keine Ausschlusskriterien erfüllten, die nicht versehentlich entblindet wurden, bei denen keine anderen Protokollabweichungen auftraten, die die Analysen beeinflussen könnten. Wenn die ITT-Population und die Per-Protocol-Population eine ähnliche Anzahl von Patientinnen und Patienten aufwiesen ($< 5\%$ Unterschied), wurden die Analysen nicht unter Verwendung des Per-Protokoll-Set durchgeführt. • Interim-Safety-Analysis-Set: Alle Patientinnen und Patienten (N = 86), die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben (bis zum Zeitpunkt der jeweiligen Interimsanalyse, siehe Punkt 7b) – Population für die Durchführung der Sicherheitsanalysen der Daten, die bis zum Zeitpunkt der jeweiligen Interimsanalyse verfügbar waren. • Pharmakokinetik-Analyse-Set: Alle Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Danicopan-Dosis erhalten haben und auswertbare pharmakokinetische Daten haben. <p>Statistische Auswertungen</p> <p>Wirksamkeitsanalysen</p> <p>Die FAS-Population ist die primäre Population für alle Wirksamkeitsanalysen. Für alle zu analysierenden kontinuierlichen Wirksamkeitsendpunkte wurden zusammenfassende Statistiken sowie die Veränderungen zu prädefinierten Visiten gegenüber Baseline durchgeführt.</p> <p>Primäre Wirksamkeitsanalyse</p> <p>Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die Veränderung des Hb-Wertes zu Woche 12 gegenüber Baseline im Vergleich zu Placebo.</p> <p>Die longitudinalen Veränderungen des Hb-Wertes gegenüber Baseline wurden mit einem MMRM analysiert, das die festen, kategorialen Effekte der Behandlung, der Studienvisite und der Behandlung-Studienvisite-Interaktion sowie die kontinuierliche, feste Kovariate des Hb-Wertes zu Baseline und der Transfusionsanamnese in das Modell einbezog. Die Kenward-Roger-Approximation wurde zur Schätzung der Freiheitsgrade im Nenner verwendet. Die primäre Wirksamkeitsanalyse war der</p>

Artikel ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<p>Unterschied zwischen den Danicopan- und Placebo-Armen zu Woche 12. Der Test wurde mit einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05 durchgeführt.</p> <p>Das primäre Ziel der Studie war die Bewertung der Wirksamkeit von Danicopan im Vergleich zu Placebo zu Woche 12. Um die Auswirkungen von Transfusionen, die in Woche 8 oder später durchgeführt wurden, auf die Hb-Werte zu berücksichtigen, wurde der in Woche 12 gemessene Hb-Wert nicht in die primäre Wirksamkeitsanalyse einbezogen. Diese Regel galt auch für die bei früheren Besuchen erhobenen Längsschnittwerte, d. h. Hb-Werte, die innerhalb von 4 Wochen nach der Transfusion erhoben wurden, wurden nicht in die primäre Wirksamkeitsanalyse einbezogen.</p> <p>Angesichts des kleinen Stichprobenumfangs und der kurzen Dauer der verblindeten Behandlungsperiode (12 Wochen) wurde versucht, die fehlenden Messungen zu Woche 12 so gering wie möglich zu halten. Zusätzlich wurden grafische Längsschnittdarstellungen bereitgestellt, um das Hämoglobinprofil während der 12-wöchigen Behandlung mit Danicopan oder Placebo und einem zugelassenen C5-Inhibitor zu untersuchen.</p> <p>Die primäre Wirksamkeitsanalyse basierte auf der FAS-Population. Für den primären Wirksamkeitsendpunkt wurde eine unterstützende Analyse auf der Grundlage der Per-Protocol-Population durchgeführt, um die Auswirkungen größerer Protokollabweichungen zu untersuchen. Zusätzliche Sensitivitätsanalysen wurden durchgeführt, um den Behandlungseffekt unter alternativen Annahmen zu den fehlenden Werten zu untersuchen. Für die Einzelheiten dieser Analysen siehe SAP.</p> <p><i>Sekundäre Wirksamkeitsanalyse</i></p> <p>Die sekundären Wirksamkeitsendpunkte sind im Punkt 6a aufgeführt. Die sekundäre Wirksamkeitsanalyse basierte auf der FAS-Population. Die wichtigen sekundären Wirksamkeitsendpunkte werden im Folgenden in der Reihenfolge ihrer Bedeutung beschrieben. Zur Bestimmung der statistischen Signifikanz auf dem zweiseitigen Niveau von 0,05 wurde für jeden Endpunkt nacheinander ein hierarchisches Testverfahren mit fester Reihenfolge angewendet.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unterschied im Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem Hb-Anstieg von ≥ 2 g/dl zu Woche 12, ohne Transfusion • Unterschied im Anteil der Patientinnen und Patienten mit vermiedenen Transfusionen bis Woche 12 zwischen der Danicopan- und der Placebo-Gruppe • Unterschied zwischen der FACIT-Fatigue-Skala der Danicopan- und der Placebogruppen zu Woche 12 gegenüber Baseline. • Differenz der Veränderungen der absoluten Retikulozytenzahl zu Woche 12 gegenüber Baseline zwischen der Danicopan- und der Placebogruppen. <p>Der Cochrane-Mantel-Haenszel-Test wurde zum Vergleich zwischen der Danicopan- und der Placebo-Gruppe für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem Hb-Anstieg von ≥ 2 g/dl zu Woche 12, ohne Transfusion (definiert als Erreichen eines Hb-Anstiegs von ≥ 2 g/dl von Baseline bis Woche 12 und Transfusionsfreiheit während des 12-wöchigen</p>

Artikel ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<p>TP1) und Patientinnen und Patienten, die eine Transfusionsvermeidung und eine Hb-Normalisierung in Woche 12 erreichten, verwendet.</p> <p>Für die Veränderungen der transfundierten Erythrozyteneinheiten und Transfusionsfälle von 12 Wochen vor Behandlungsbeginn bis Woche 12 von TP1 wurde ein ANCOVA-Modell (Analysis of Covariance) verwendet, welches die Behandlungsarme und die transfundierten Erythrozyteneinheiten und Transfusionsfälle von 12 Wochen vor Behandlungsbeginn einschloss, um die Danicopan- und Placebo-Arme zu vergleichen.</p> <p>Für die Veränderung zu Baseline bei den numerischen Endpunkten wie FACIT-Fatigue-Skala, EQ-5D-3L, Gesamtbilirubin und direktes Bilirubin oder andere PNH-bezogene Biomarker zu Woche 12 wurde das MMRM-Modell – wie in der primären Wirksamkeitsanalyse spezifiziert – verwendet, um die mittlere Differenz zwischen Danicopan und Placebo zu vergleichen.</p> <p>Das hierarchische Testverfahren mit fester Reihenfolge erforderte die Ablehnung der aktuellen Hypothese, d. h., wenn der p-Wert für die Teststatistik $< 0,05$ war, wurde mit der Prüfung der Signifikanz der nächsten Hypothese der oben aufgeführten wichtigsten sekundären Endpunkte nach klinischer Signifikanz fortgefahren. Das sequenzielle Testverfahren sollte abgebrochen werden, wenn die Hypothese nicht abgelehnt werden konnte.</p> <p>Die Ergebnisse auf Basis verschiedener statistischer Verfahren, die zur Analyse der Daten für die verbleibenden sekundären Wirksamkeitsendpunkte und explorativen Endpunkte verwendet wurden, wurden wie folgt deskriptiv dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl und Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Hb-Stabilisierung während der letzten 12 Wochen der Behandlung bei Patientinnen und Patienten, die 24 Wochen Danicopan erhielten. Hb-Stabilisierung war definiert als Vermeidung einer Abnahme des Hb-Spiegels um nicht mehr als 1,0 g/dl zu Woche 24 im Vergleich zu Woche 12. • Veränderung der transfundierten Erythrozyteneinheiten und Transfusionsfälle von 24 Wochen vor Behandlungsbeginn bis Woche 24 bei Patientinnen und Patienten, die 24 Wochen lang mit Danicopan behandelt wurden. Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem Hb-Anstieg von ≥ 2 g/dl zu Woche 24, ohne Transfusion; Anteil der Patientinnen und Patienten mit vermiedenen Transfusionen bis Woche 24 und mit einer Hb-Normalisierung zu Woche 24. • Veränderung von FACIT-Fatigue, absoluter Retikulozytenzahl, Gesamtbilirubin und direktem Bilirubin, LDH- und anderen PNH-bezogenen Biomarkern gegenüber Baseline (Tag 1) bei Patientinnen und Patienten, die eine 24-wöchige Danicopan-Behandlung erhielten. • Veränderung der Größe von PNH-Erythrozyten-klonen, der Ablagerung von C3-Fragmenten auf PNH-Erythrozyten, der Aktivität des alternativen und des klassischen Signalwegs, der Bb-, C3- und Faktor D-Werte zu Woche 12 und Woche 24 gegenüber Baseline. • Veränderung gegenüber den Baseline-Werten bei den explorativen patientenberichteten und gesundheitsbezogenen Endpunkten zu Woche 12 und Woche 24.

Artikel ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		<p>Sicherheitsanalysen</p> <p>Alle Sicherheitsanalysen basierten auf der Sicherheitspopulation. Die Beurteilung der Sicherheit erfolgte getrennt für die 12-wöchige verblindete TP1, die anschließende 12-wöchige TP2 und die LTE für alle Patientinnen und Patienten, die Danicopan erhielten, von der ersten Dosis bis zum Ende der LTE.</p> <p>Die Sicherheitsanalyse umfasste primär die Häufigkeit von UE, klinische Laborwerte, Vitalparameter und 12-Kanal-EKG. Andere Sicherheitsdaten wurden zusammengefasst, wenn sie als klinisch relevant erachtet wurden.</p> <p>Deskriptive Statistik unter Verwendung zusammenfassender Statistiken wurde für die quantitativen Sicherheitsdaten und die Veränderungen gegenüber Baseline pro Visite eingesetzt. Für die kategoriale Variablen werden Häufigkeitstabellen erstellt. Eine inferentielle statistische Analyse der Sicherheitsdaten war nicht vorgesehen.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse wurden mit der neuesten Version (V. 25.1) des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) kodiert.</p> <p>Für weitere Informationen bezüglich der Sicherheitsanalysen siehe SAP.</p> <p>Analysen der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik</p> <p>Individuelle Plasmakonzentrationsdaten für alle Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhielten und auswertbare PK-Daten hatten, wurden in die PK-Analyse für Danicopan einbezogen.</p> <p>Die PD-Analysen wurden für alle Patientinnen und Patienten durchgeführt, die mindestens eine Dosis Danicopan erhielten und auswertbare PD-Daten zu Baseline und nach Erhalt der Dosis hatten.</p> <p>Für weitere Informationen bezüglich der PK/PD-Analysen siehe SAP.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Subgruppenanalysen</p> <p>Für den primären Endpunkt und ausgewählte sekundäre Endpunkte waren folgende Subgruppenanalysen <i>a priori</i> definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter (< 65 Jahre; ≥ 65 Jahre) • Geschlecht (weiblich; männlich) • Geografische Region (Europa; Restliche Welt) • Transfusionsanamnese im Zeitraum von 6 Monaten vor Screening (≤ 2 Transfusionen; > 2 Transfusionen; Stratifikationsfaktor) • Hämoglobinwert zum Zeitpunkt des Screenings (< 8,5 g/dl; ≥ 8,5 g/dl; Stratifikationsfaktor) • Ethnizität (asiatisch; weiß; sonstige; unbekannt) • C5-Inhibitor Hintergrundtherapie (Ravulizumab; Eculizumab) • Patientinnen und Patienten aus Japan (ja; nein; Stratifizierungsfaktor)
Ergebnisse		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	siehe Patientenfluss, Abbildung 4-45

Artikel ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung / Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Insgesamt wurden 86 Patientinnen und Patienten randomisiert, welche im Verhältnis: 2:1 auf die beiden Behandlungsgruppen aufgeteilt wurden: Danicopan+C5-Inhibitor (N = 57) vs. Placebo+C5-Inhibitor (N = 29) <u>TP1, bis Woche 12 (Interimsanalyse 3 [IA3])</u> Danicopan+C5-Inhibitor a) 57 b) 57 c) 57 Placebo+C5-Inhibitor a) 29 b) 29 c) 26
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Patientenfluss, Abbildung 4-45
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/ Patienten und der Nachbeobachtung	Studienstart: 06.01.2021 (erster Patient randomisiert) 1. Datenschnitt (IA1): 28.06.2022 2. Datenschnitt (IA2): 20.09.2022 3. Datenschnitt (IA3): 31.03.2023 4. Datenschnitt: März 2024 (Abschluss der LTE-Phase; Daten hierzu noch nicht vorliegend)
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde planmäßig abgeschlossen.
<p>a: nach CONSORT 2010.</p> <p>ADAs: Antidrug Antibodies; ANC: Absolute Neutrophilenzahl; ANCOVA: Analysis of Covariance; anti-HBs: Hepatitis B Oberflächenantikörper (hepatitis B surface antibody); anti-HBc: Hepatitis B Kernantikörper (antibody to hepatitis B core antigen); ALT: Alanine Aminotransferase; AST: Aspartate Transaminase; CSP: klinisches Studienprotokoll (Clinical study protocol); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DMC: Datenüberwachungsausschuss (data monitoring committee); eCRF: elektronisches Fallberichtsformular (Electronic case report form); eGFR: eschätzte glomeruläre Filtrationsrate (Estimated glomerular filtration rate); EKG: Elektrokardiogramm; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EVH: Extravasale Hämolyse; EQ-5D-3L: European Quality of Life Five-Domain Scale 3-Level Scale; FACIT: funktionelle Beurteilung der Therapie chronischer Krankheiten (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy); FAS: Full Analysis Set; HBsAg: Hepatitis-B-Oberflächenantigen; HCV: Hepatitis-C-Virusinfektion; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus;</p>		

Artikel ^a	Charakteristikum	Studieninformationen
		HRU: Inanspruchnahme von Ressourcen des Gesundheitswesens (Health care resource utilization); HSZT: Hämatopoetische Stammzelltransplantation; IA: Interimsanalyse; ICF: Formular zur Einwilligung nach Aufklärung (Informed consent form); INR: Internationales normiertes Verhältnis (International normalized ratio); IRB: Institutionelles Prüfungsgremium (Institutional review board); IRT: Interaktives Antwortsystem (Interactive response technology); ITT: Intent-to-treat; LDH: Laktatdehydrogenase; LTE: Langzeittherapie; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; MMRM: Mixed-model repeated measure; PD: Pharmakodynamik; PK: Pharmakokinetik; PNH: Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30 Scale; SAP: Statistical Analysis Plan; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; SVR: Anhaltendes virologisches Ansprechen (sustained virologic response); TEAE: Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse (treatment-emergent adverse events); TP: Behandlungsphase (treatment period); UE: Unerwünschte Ereignisse; ULN: Obergrenze des Normalwerts (Upper limit of normal); WPAI: Work Productivity and Activity Impairment: Anemic Symptoms

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

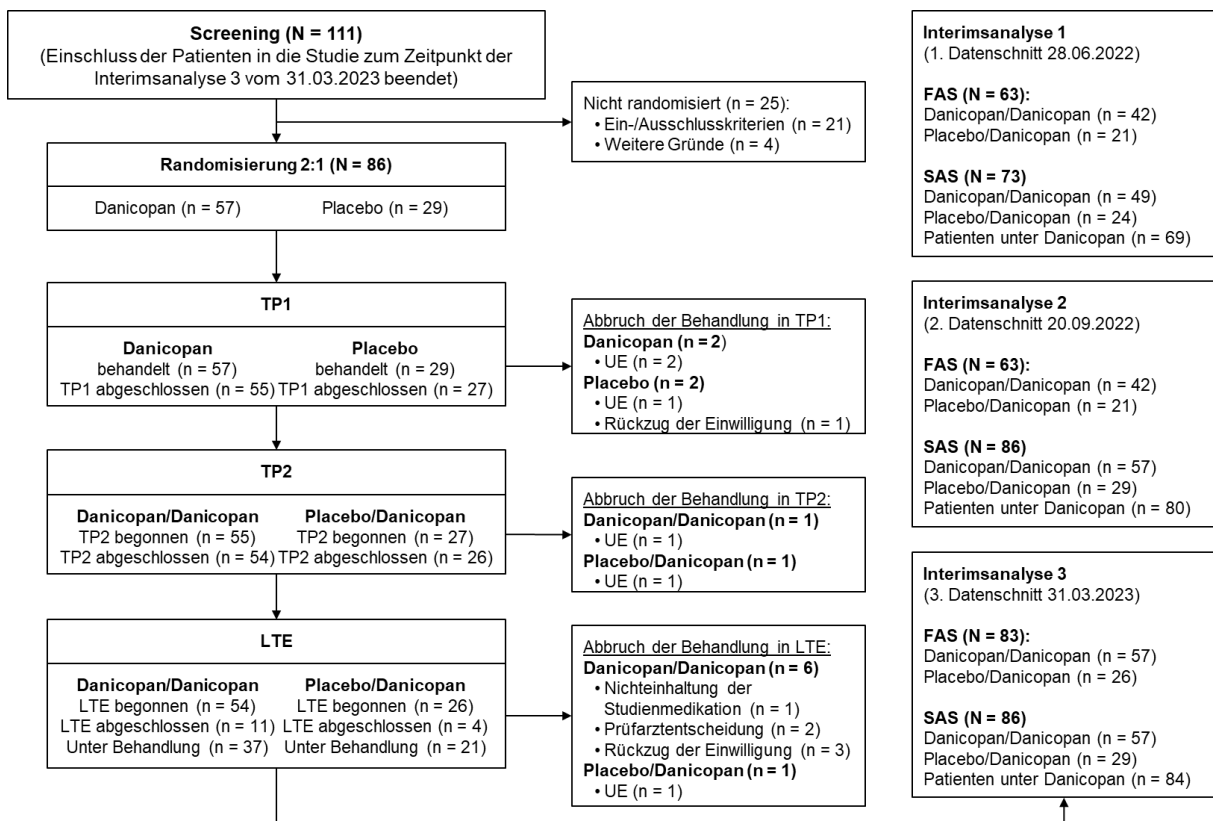


Abbildung 4-45: Flussdiagramm des Patientenflusses in der Studie ALPHA, Datenschnitt vom 31.03.2023

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-88 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ALPHA

Studie: ALPHA

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study report: A Phase 3 Study of Danicopan (ALXN2040) as Add-on Therapy to a C5 Inhibitor (Eculizumab or Ravulizumab) in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Who Have Clinically Evident Extravascular Hemolysis (EVH). Final Report. Stand: 13.12.2022. 2022. (63)	A
Alexion Pharmaceuticals Inc. Clinical Study report: A Phase 3 Study of Danicopan (ALXN2040) as Add-on Therapy to a C5 Inhibitor (Eculizumab or Ravulizumab) in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Who Have Clinically Evident Extravascular Hemolysis (EVH). Interim Analysis Report. Version 2.0. Stand: 17.05.2023. 2023. (64)	B
Protocol: A Phase 3 Study of Danicopan (ALXN2040) as Add-on Therapy to a C5 Inhibitor (Eculizumab or Ravulizumab) in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Who Have Clinically Evident Extravascular Hemolysis (EVH). Protocol Number: ALXN2040-PNH-301. Amendment 6.0. Stand: 25.02.2022. 2022. (66)	C
STATISTICAL ANALYSIS PLAN: A PHASE 3 STUDY OF DANICOPAN (ALXN2040) AS ADD-ON THERAPY TO A C5 INHIBITOR (ECULIZUMAB OR RAVULIZUMAB) IN PATIENTS WITH PAROXYSMAL NOCTURNAL HEMOGLOBINURIA WHO HAVE CLINICALLY EVIDENT EXTRAVASCULAR HEMOLYSIS (EVH). PROTOCOL NUMBER: ALXN2040-PNH-301. Version: 2.0. Stand: 10.08.2022. 2022. (65)	D
Lee, J. W., Griffin, M., Kim, J. S., Lee Lee, L. W., Piatek, C. et al. Addition of danicopan to ravulizumab or eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria and clinically significant extravascular haemolysis (ALPHA): a double-blind, randomised, phase 3 trial. Lancet Haematol 2023; 10(12): e955-e965. (55)	E

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie** **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Bei der Studie ALPHA handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung und Verblindung erfolgte zentral unter Verwendung eines Interactive Response Technology (IRT)-Systems.

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend.

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung und Verblindung erfolgten zentral über ein IRT-System. Die Studie war doppelt verblindet entsprechend waren die Patientinnen und Patienten, diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten (Prüfärzte und jegliches Personal am Studienstandort, jegliches Personal des Sponsors und von diesem beauftragte Personen) und diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten verblindet. Die Placebo-Tabletten waren identisch zu Danicopan verpackt, etikettiert und verabreicht. Die Anfangsdosis war demnach gleich und die Dosiserhöhung wurde für die Patientinnen und Patienten im Placebo-Arm auf eine ähnliche Weise durchgeführt.

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung und Verblindung erfolgten zentral über ein IRT-System. Die Studie war doppelt verblindet entsprechend waren die Patientinnen und Patienten verblindet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung und Verblindung erfolgten zentral über ein IRT-System. Die Studie war doppelt verblindet entsprechend waren die Patientinnen und Patienten, diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten (Prüfärzte und jegliches Personal am Studienstandort, jegliches Personal des Sponsors und von diesem beauftragte Personen) und diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten verblindet.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor.

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine weiteren endpunktübergreifenden Aspekte während des 12-wöchigen TP1, die zu Verzerrungen führen können, vor.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der 12-wöchigen TP1 der ALPHA-Studie, die zur Ableitung des medizinischen Zusatznutzens von Danicopan herangezogen wird, handelt es sich um eine randomisierte (2:1), zweiarmige, aktiv-kontrollierte Studienphase. Die Behandlung mit Danicopan bzw. Placebo erfolgte doppelblind jeweils als Zusatztherapie zu Ravulizumab oder Eculizumab für diese 12-wöchige TP1. Nach 12 Wochen erhielten die Patientinnen und Patienten im Placebo-Arm ebenfalls Danicopan zusätzlich zur Hintergrundtherapie mit Ravulizumab bzw. Eculizumab. Nach insgesamt 24 Wochen gingen die Patientinnen und Patienten in die LTE-Jahr 1 über und konnten den C5-Inhibitor wechseln (nur in den Ländern möglich, in denen Ravulizumab im Handel erhältlich ist). Anschließend konnten die Patientinnen und Patienten die Studienteilnahme beenden oder mit der optionalen LTE-Jahr 2 fortfahren. Die Randomisierung und Verblindung erfolgten zentral über ein IRT-System und die Verdeckung der Gruppenzuteilung war folglich gewährleistet. Es ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Darüber hinaus wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Effekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für den TP1 insgesamt als niedrig eingestuft. Die Daten aus den anschließenden Behandlungsphasen (TP2 und LTE) sind aufgrund des offenen und nicht-kontrollierten Designs als potenziell hoch verzerrt anzusehen und werden ergänzend dargestellt. (A, B, C, D, E)

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Gesamtmortalität****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie ALPHA handelt es sich um eine doppelblinde Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt „Gesamtmortalität“ wurde im Rahmen der unerwünschten Ereignisse erhoben und mittels SAS ausgewertet, somit gingen alle randomisierten Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten in die Analyse mit ein. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen für die Erhebung des Endpunkts während des 12-wöchigen TP1 führen können, vor. Die anschließenden Behandlungsphasen der ALPHA-Studie werden in einem offenen und nicht-kontrollierten Design geführt. Die Ergebnisse dazu werden ergänzend dargestellt. Es wird für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ jedoch aufgrund der Methodik der Erhebung keine Verzerrung angenommen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Faktoren identifiziert. Die Gesamtmortalität stellt einen objektiven Endpunkt ohne methodisch bedingte Unschärfen dar. Der Endpunkt „Gesamtmortalität“ wurde anhand des SAS ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Behandlung mit Danicopan bzw. Placebo erfolgte doppelblind jeweils als Zusatztherapie zu Ravulizumab oder Eculizumab für die 12-wöchige TP1. Die anschließenden Behandlungsphasen der ALPHA-Studie wurden in einem offenen und nicht-kontrollierten Design geführt. Die Ergebnisse dazu werden ergänzend dargestellt. Es wird für die Gesamtmortalität jedoch aufgrund der Methodik der Erhebung keine Verzerrung angenommen. (A, B, C, D, E)

Hämoglobinwert-assoziierte Endpunkte**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie ALPHA handelt es sich um eine doppelblinde Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die „Hämoglobinwert-assoziierten Endpunkte“ wurden im Rahmen des mFAS erhoben. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen für die Erhebung des Endpunkts während des 12-wöchigen TP1 führen können, vor. Die anschließenden Behandlungsphasen der ALPHA-Studie werden in einem offenen und nicht-kontrollierten Design geführt. Die Ergebnisse dazu werden ergänzend dargestellt. Es wird für die „Hämoglobinwert-assoziierten Endpunkte“ jedoch aufgrund der Methodik der Erhebung keine Verzerrung angenommen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Faktoren identifiziert. Die „Hämoglobinwert-assoziierten Endpunkte“ wurden anhand des FAS ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Behandlung mit Danicopan bzw. Placebo erfolgte doppelblind jeweils als Zusatztherapie zu Ravulizumab oder Eculizumab für die 12-wöchige TP1. Die anschließenden Behandlungsphasen der ALPHA-Studie wurden in einem offenen und nicht-kontrollierten Design geführt. Die Ergebnisse dazu werden ergänzend dargestellt. Es wird für die „Hämoglobinwert-assoziierten Endpunkte“ jedoch aufgrund der Methodik der Erhebung keine Verzerrung angenommen. (A, B, C, D, E)

Endpunkt: Transfusionsvermeidung und -bedarf**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie ALPHA handelt es sich um eine doppelblinde Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt „Transfusionsvermeidung und -bedarf“ wurde im Rahmen des mFAS erhoben. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen für die Erhebung des Endpunkts während des 12-wöchigen TP1 führen können, vor. Die anschließenden Behandlungsphasen der ALPHA-Studie werden in einem offenen und nicht-kontrollierten Design geführt. Die Ergebnisse dazu werden ergänzend dargestellt. Es wird für den Endpunkt „Transfusionsvermeidung und -bedarf“ jedoch aufgrund der Methodik der Erhebung keine Verzerrung angenommen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Faktoren identifiziert. Der Endpunkt „Veränderung des LDH-Wertes“ wurden anhand des mFAS ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Behandlung mit Danicopan bzw. Placebo erfolgte doppelblind jeweils als Zusatztherapie zu Ravulizumab oder Eculizumab für die 12-wöchige TP1. Die anschließenden Behandlungsphasen der ALPHA-Studie wurden in einem offenen und nicht-kontrollierten Design geführt. Die Ergebnisse dazu werden ergänzend dargestellt. Es wird für den Endpunkt „Veränderung des LDH-Wertes“ jedoch aufgrund der Methodik der Erhebung keine Verzerrung angenommen. (A, B, C, D, E)

Endpunkt: Veränderung des LDH-Wertes**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie ALPHA handelt es sich um eine doppelblinde Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt „Veränderung des LDH-Wertes“ wurde im Rahmen des mFAS erhoben. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen für die Erhebung des Endpunkts während des 12-wöchigen TP1 führen können, vor. Die anschließenden Behandlungsphasen der ALPHA-Studie werden in einem offenen und nicht-kontrollierten Design geführt. Die Ergebnisse dazu werden ergänzend dargestellt. Es wird für den Endpunkt „Veränderung des LDH-Wertes“ jedoch aufgrund der Methodik der Erhebung keine Verzerrung angenommen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Faktoren identifiziert. Der Endpunkt „Veränderung des LDH-Wertes“ wurden anhand des mFAS ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Behandlung mit Danicopan bzw. Placebo erfolgte doppelblind jeweils als Zusatztherapie zu Ravulizumab oder Eculizumab für die 12-wöchige TP1. Die anschließenden Behandlungsphasen der ALPHA-Studie wurden in einem offenen und nicht-kontrollierten Design geführt. Die Ergebnisse dazu werden ergänzend dargestellt. Es wird für den Endpunkt „Veränderung des LDH-Wertes“ jedoch aufgrund der Methodik der Erhebung keine Verzerrung angenommen. (A, B, C, D, E)

Veränderung der absoluten Retikulozytenzahl**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie ALPHA handelt es sich um eine doppelblinde Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die „Veränderung der absoluten Retikulozytenzahl“ wurden im Rahmen des mFAS erhoben. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen für die Erhebung des Endpunkts während des 12-wöchigen TP1 führen können, vor. Die anschließenden Behandlungsphasen der ALPHA-Studie werden in einem offenen und nicht-kontrollierten Design geführt. Die Ergebnisse dazu werden ergänzend dargestellt. Es wird für die „Veränderung der absoluten Retikulozytenzahl“ jedoch aufgrund der Methodik der Erhebung keine Verzerrung angenommen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Faktoren identifiziert. Der Endpunkt „Veränderung der absoluten Retikulozytenzahl“ wurden anhand des mFAS ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Behandlung mit Danicopan bzw. Placebo erfolgte doppelblind jeweils als Zusatztherapie zu Ravulizumab oder Eculizumab für die 12-wöchige TP1. Die anschließenden Behandlungsphasen der ALPHA-Studie wurden in einem offenen und nicht-kontrollierten Design geführt. Die Ergebnisse dazu werden ergänzend dargestellt. Es wird für den Endpunkt „Veränderung der absoluten Retikulozytenzahl“ jedoch aufgrund der Methodik der Erhebung keine Verzerrung angenommen. (A, B, C, D, E)

Endpunkt: FACIT-Fatigue-Skala**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie ALPHA handelt es sich um eine doppelblinde Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung erfolgte auf Basis des mFAS und umfasst alle Patientinnen und Patienten, die sich zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt in der Studie befanden und für die sowohl ein Wert zu Baseline als auch zum jeweiligen Messzeitpunkt vorlag. Die Rücklaufquoten lagen bis einschließlich Woche 104 bei über 70 %.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen für die Erhebung des Endpunkts während des 12-wöchigen TP1 führen können, vor. Die Daten aus den anschließenden Behandlungsphasen der ALPHA-Studie sind aufgrund des offenen und nicht-kontrollierten Designs als potenziell hoch verzerrt anzusehen und werden im vorliegenden Dossier ergänzend dargestellt.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Faktoren identifiziert. Der Endpunkt „FACIT-Fatigue-Skala“ wurden anhand des mFAS ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Rücklaufquoten lagen bis einschließlich Woche 104 bei über 70 %. Die Behandlung mit Danicopan bzw. Placebo erfolgte doppelblind jeweils als Zusatztherapie zu Ravulizumab oder Eculizumab für die 12-wöchige TP1. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „FACIT-Fatigue-Skala“ wurde daher insgesamt mit niedrig bewertet. Die Daten aus den anschließenden Behandlungsphasen (TP2 und LTE) der ALPHA-Studie sind aufgrund des offenen und nicht-kontrollierten Designs als potenziell hoch verzerrt anzusehen und werden im vorliegenden Dossier ergänzend dargestellt. (A, B, C, D, E)

Endpunkt: Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie ALPHA handelt es sich um eine doppelblinde Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung erfolgte auf Basis des mFAS und umfasst alle Patientinnen und Patienten, die sich zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt in der Studie befanden und für die sowohl ein Wert zu Baseline als auch zum jeweiligen Messzeitpunkt vorlag. Die Rücklaufquoten lagen bis einschließlich Woche 104 bei über 70 %.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen für die Erhebung des Endpunkts während des 12-wöchigen TP1 führen können, vor. Die Daten aus den anschließenden Behandlungsphasen der ALPHA-Studie sind aufgrund des offenen und nicht-kontrollierten Designs als potenziell hoch verzerrt anzusehen und werden im vorliegenden Dossier ergänzend dargestellt.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Faktoren identifiziert. Der Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30“ wurden anhand des mFAS ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Rücklaufquoten lagen bis einschließlich Woche 104 bei über 70 %. Die Behandlung mit Danicopan bzw. Placebo erfolgte doppelblind jeweils als Zusatztherapie zu Ravulizumab oder Eculizumab für die 12-wöchige TP1. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30“ wurde daher insgesamt mit niedrig bewertet. Die Daten aus den anschließenden Behandlungsphasen (TP2 und LTE) der ALPHA-Studie sind aufgrund des offenen und nicht-kontrollierten Designs als potenziell hoch verzerrt anzusehen und werden im vorliegenden Dossier ergänzend dargestellt. (A, B, C, D, E)

Endpunkt: Allgemeiner Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie ALPHA handelt es sich um eine doppelblinde Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung erfolgte auf Basis des mFAS und umfasst alle Patientinnen und Patienten, die sich zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt in der Studie befanden und für die sowohl ein Wert zu Baseline als auch zum jeweiligen Messzeitpunkt vorlag. Die Rücklaufquoten lagen bis einschließlich Woche 104 bei über 70 %.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen für die Erhebung des Endpunkts während des 12-wöchigen TP1 führen können, vor. Die Daten aus den anschließenden Behandlungsphasen der ALPHA-Studie sind aufgrund des offenen und nicht-kontrollierten Designs als potenziell hoch verzerrt anzusehen und werden im vorliegenden Dossier ergänzend dargestellt.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Faktoren identifiziert. Der Endpunkt „Allgemeiner Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS“ wurden anhand des mFAS ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Rücklaufquoten lagen bis einschließlich Woche 104 bei über 70 %. Die Behandlung mit Danicopan bzw. Placebo erfolgte doppelblind jeweils als Zusatztherapie zu Ravulizumab oder Eculizumab für die 12-wöchige TP1. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Allgemeiner Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS“ wurde daher insgesamt mit niedrig bewertet. Die Daten aus den anschließenden Behandlungsphasen (TP2 und LTE) der ALPHA-Studie sind aufgrund des offenen und nicht-kontrollierten Designs als potenziell hoch verzerrt anzusehen und werden im vorliegenden Dossier ergänzend dargestellt. (A, B, C, D, E)

Endpunkt: WPAI:ANS**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie ALPHA handelt es sich um eine doppelblinde Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung erfolgte auf Basis des mFAS und umfasst alle Patientinnen und Patienten, die sich zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt in der Studie befanden und für die sowohl ein Wert zu Baseline als auch zum jeweiligen Messzeitpunkt vorlag. Die Rücklaufquoten lagen bis einschließlich Woche 104 bei über 70 %.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen für die Erhebung des Endpunkts während des 12-wöchigen TP1 führen können, vor. Die Daten aus den anschließenden Behandlungsphasen der ALPHA-Studie sind aufgrund des offenen und nicht-kontrollierten Designs als potenziell hoch verzerrt anzusehen und werden im vorliegenden Dossier ergänzend dargestellt.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Faktoren identifiziert. Der Endpunkt „WPAI:ANS“ wurden anhand des mFAS ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Rücklaufquoten lagen bis einschließlich Woche 104 bei über 70 %. Die Behandlung mit Danicopan bzw. Placebo erfolgte doppelblind jeweils als Zusatztherapie zu Ravulizumab oder Eculizumab für die 12-wöchige TP1. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „WPAI:ANS“ wurde daher insgesamt mit niedrig bewertet. Die Daten aus den anschließenden Behandlungsphasen (TP2 und LTE) der ALPHA-Studie sind aufgrund des offenen und nicht-kontrollierten Designs als potenziell hoch verzerrt anzusehen und werden im vorliegenden Dossier ergänzend dargestellt. (A, B, C, D, E)

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30**5. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie ALPHA handelt es sich um eine doppelblinde Studie.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung erfolgte auf Basis des mFAS und umfasst alle Patientinnen und Patienten, die sich zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt in der Studie befanden und für die sowohl ein Wert zu Baseline als auch zum jeweiligen Messzeitpunkt vorlag. Die Rücklaufquoten lagen bis einschließlich Woche 104 bei über 70 %.

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor.

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen für die Erhebung des Endpunkts während des 12-wöchigen TP1 führen können, vor. Die Daten aus den anschließenden Behandlungsphasen der ALPHA-Studie sind aufgrund des offenen und nicht-kontrollierten Designs als potenziell hoch verzerrt anzusehen und werden im vorliegenden Dossier ergänzend dargestellt.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Faktoren identifiziert. Der Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30“ wurden anhand des mFAS ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Rücklaufquoten lagen bis einschließlich Woche 104 bei über 70 %. Die Behandlung mit Danicopan bzw. Placebo erfolgte doppelblind jeweils als Zusatztherapie zu Ravulizumab oder Eculizumab für die 12-wöchige TP1. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30“ wurde daher insgesamt mit niedrig bewertet. Die Daten aus den anschließenden Behandlungsphasen (TP2 und LTE) der ALPHA-Studie sind aufgrund des offenen und nicht-kontrollierten Designs als potenziell hoch verzerrt anzusehen und werden im vorliegenden Dossier ergänzend dargestellt. (A, B, C, D, E)

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie ALPHA handelt es sich um eine doppelblinde Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung erfolgte auf Basis des SAS und umfasst alle Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen für die Erhebung des Endpunkts während des 12-wöchigen TP1 führen können, vor. Die Daten aus den anschließenden Behandlungsphasen der ALPHA-Studie sind aufgrund des offenen und nicht-kontrollierten Designs als potenziell hoch verzerrt anzusehen und werden im vorliegenden Dossier ergänzend dargestellt.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Faktoren identifiziert. Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ wurden anhand des SAS ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Behandlung mit Danicopan bzw. Placebo erfolgte doppelblind jeweils als Zusatztherapie zu Ravulizumab oder Eculizumab für die 12-wöchige TP1. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ wurde daher insgesamt mit niedrig bewertet. Die Daten aus den anschließenden Behandlungsphasen (TP2 und LTE) der ALPHA-Studie sind aufgrund des offenen und nicht-kontrollierten Designs als potenziell hoch verzerrt anzusehen und werden im vorliegenden Dossier ergänzend dargestellt. (A, B, C, D, E)

Hospitalisierung**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie ALPHA handelt es sich um eine doppelblinde Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die „Hospitalisierung“ wurden im Rahmen des mFAS erhoben. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine weiteren Aspekte, die zu Verzerrungen für die Erhebung des Endpunkts während des 12-wöchigen TP1 führen können, vor. Die anschließenden Behandlungsphasen der ALPHA-Studie werden in einem offenen und nicht-kontrollierten Design geführt. Die Ergebnisse dazu werden ergänzend dargestellt. Es wird für die „Hospitalisierung“ jedoch aufgrund der Methodik der Erhebung keine Verzerrung angenommen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Faktoren identifiziert. Der Endpunkt „Hospitalisierung“ wurden anhand des mFAS ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Behandlung mit Danicopan bzw. Placebo erfolgte doppelblind jeweils als Zusatztherapie zu Ravulizumab oder Eculizumab für die 12-wöchige TP1. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Hospitalisierung“ wurde daher insgesamt mit niedrig bewertet. Die Daten aus den anschließenden Behandlungsphasen (TP2 und LTE) der ALPHA-Studie sind aufgrund des offenen und nicht-kontrollierten Designs als potenziell hoch verzerrt anzusehen und werden im vorliegenden Dossier ergänzend dargestellt. (A, B, C, D, E)

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:
