

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Iptacopan (Fabhalta®)

Novartis Pharma GmbH

Modul 4 D

*Erwachsene Patienten mit paroxysmaler nächtlicher
Hämoglobinurie (PNH), die eine hämolytische Anämie
aufweisen*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	8
Abkürzungsverzeichnis	10
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	13
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4	14
4.2 Methodik	26
4.2.1 Fragestellung	26
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	33
4.2.3 Informationsbeschaffung	34
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	35
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	35
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	36
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA	38
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	38
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise	39
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	40
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	40
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	41
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika	42
4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte	42
4.2.5.2.3 Anmerkung zu Analysearten	58
4.2.5.3 Meta-Analysen	60
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	61
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	61
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	63
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	65
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	65
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	65
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	65
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	67
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	69
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	70
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	71
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	72
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	72
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene	90
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien	90

4.3.1.3.1	Mortalität (Todesfälle) – RCT	91
4.3.1.3.2	Transfusionsvermeidung – RCT	96
4.3.1.3.3	Hb-Erhöhung bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung – RCT.....	101
4.3.1.3.4	Fatigue (FACIT-Fatigue) – RCT	105
4.3.1.3.4.1	Rücklaufquoten für den Fragebogen FACIT-Fatigue	107
4.3.1.3.4.2	Fatigue (FACIT-Fatigue) – MMRM	108
4.3.1.3.5	Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30) – RCT.....	110
4.3.1.3.5.1	Rücklaufquoten für den Fragebogen EORTC QLQ-C30	112
4.3.1.3.5.2	Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30) – MMRM	113
4.3.1.3.6	Fatigue (PGI-S, ergänzend dargestellt) – RCT	119
4.3.1.3.6.1	Rücklaufquoten für den Fragebogen PGI-S	121
4.3.1.3.6.2	Fatigue (PGI-S) – MMRM	122
4.3.1.3.7	Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS) – RCT	124
4.3.1.3.7.1	Rücklaufquoten für den Fragebogen EQ-5D-5L VAS	126
4.3.1.3.7.2	Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS) – MMRM.....	127
4.3.1.3.8	MAVE – RCT	129
4.3.1.3.9	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 QoL) – RCT	132
4.3.1.3.9.1	Rücklaufquoten für den Fragebogen EORTC QLQ C30 QoL	134
4.3.1.3.9.2	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 QoL) – MMRM	135
4.3.1.3.10	Nebenwirkungen (UE) – RCT	144
4.3.1.3.10.1	Gesamtraten UE – binäre Analyse.....	147
4.3.1.3.10.2	UE nach SOC und PT – binäre Analyse.....	148
4.3.1.3.10.3	Schwere UE nach SOC und PT – binäre Analyse.....	150
4.3.1.3.10.4	SUE nach SOC und PT – binäre Analyse.....	151
4.3.1.3.11	Subgruppenanalysen – RCT.....	153
4.3.1.3.11.1	Fatigue (FACIT-Fatigue) – MMRM	161
4.3.1.3.11.2	Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30) – MMRM	164
4.3.1.3.11.3	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 QoL) – MMRM	170
4.3.1.3.11.4	Zusammenfassende Beschreibung der Subgruppenanalysen	175
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	176
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	176
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	176
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	176
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	177
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	177
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	177
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	179
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT...	180
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	180
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	180
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	180
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	181
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	181

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	183
4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	183
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen.....	183
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	183
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen	184
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	184
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	184
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	185
4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	185
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	185
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	185
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	187
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	193
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	193
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	193
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	193
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	194
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten.....	194
4.6 Referenzliste.....	195
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche	208
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	211
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	213
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....	214
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	226
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	251
Endpunkt: Mortalität (Todesfälle).....	254
Endpunkt: Transfusionsvermeidung.....	256
Endpunkt: Hb-Erhöhung bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung	257
Endpunkt: Fatigue (FACIT-Fatigue).....	258
Endpunkt: Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)	259
Endpunkt: Fatigue (PGI-S).....	260
Endpunkt: Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS)	261
Endpunkt: MAVE.....	263
Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	264
Endpunkt: Nebenwirkungen (UE).....	265

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien	16
Tabelle 4-2: Zusammenfassung Ergebnisse der APPLY-PNH- Studie (Subpopulation c) zur Endpunktkategorie <i>Morbidität</i>	19
Tabelle 4-3: Zusammenfassung der Ergebnisse der APPLY-PNH- Studie (Subpopulation c) zur Endpunktkategorie <i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</i>	20
Tabelle 4-4: Zusammenfassung der Ergebnisse der APPLY-PNH-Studie (Subpopulation c) zur Endpunktkategorie <i>Nebenwirkungen</i>	21
Tabelle 4-5: Bewertung des Zusatznutzens bezüglich der untersuchten Endpunkte	22
Tabelle 4-6: Überblick über Subpopulationen im Anwendungsgebiet und dazugehörige zweckmäßige Vergleichstherapien nach Auffassung von Novartis	32
Tabelle 4-7: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien	34
Tabelle 4-8: Matrix der Endpunkte/Operationalisierungen in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	43
Tabelle 4-9: Matrix der im Anhang dargestellten Endpunkte/Operationalisierungen in der eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	44
Tabelle 4-10: Übersicht über häufige akute Transfusionskomplikationen und deren Symptome.....	46
Tabelle 4-11: Endpunkt „Transfusionsvermeidung“ – Überblick über Operationalisierungen und deren Darstellung.....	48
Tabelle 4-12: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	66
Tabelle 4-13: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	66
Tabelle 4-14: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	70
Tabelle 4-15: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	71
Tabelle 4-16: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	72
Tabelle 4-17: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	73
Tabelle 4-18: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	74
Tabelle 4-19: Herleitung der bewertungsrelevanten Subpopulation c aus der Studie APPLY-PNH – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	76
Tabelle 4-20: Bewertungsrelevante Subpopulation c – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	78

Tabelle 4-21: Charakterisierung der Studienpopulation (Demografie) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	78
Tabelle 4-22: Angaben zur Patientendisposition	85
Tabelle 4-23: Angaben zur Behandlungs- und Beobachtungsdauer	86
Tabelle 4-24: Angaben zur Begleitmedikation (bei ≥ 10 % der Patienten in mindestens einem Studienarm)	87
Tabelle 4-25: Angaben zur antianämischen Begleitmedikation	87
Tabelle 4-26: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	90
Tabelle 4-27: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	91
Tabelle 4-28: Operationalisierung von „Mortalität (Todesfälle)“.....	94
Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Mortalität (Todesfälle)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	95
Tabelle 4-30: Operationalisierung von „Transfusionsvermeidung“	96
Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Transfusionsvermeidung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	97
Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Endpunkt „Transfusionsvermeidung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	98
Tabelle 4-33: Operationalisierung von „Hb-Erhöhung bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung“	101
Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Hb-Erhöhung bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	102
Tabelle 4-35: Ergebnisse für den Endpunkt „Hb-Erhöhung bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	104
Tabelle 4-36: Operationalisierung von „Fatigue (FACIT-Fatigue)“.....	105
Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Fatigue (FACIT-Fatigue)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	106
Tabelle 4-38: Rücklaufquoten für den Fragebogen FACIT-Fatigue.....	107
Tabelle 4-39: Ergebnisse für den Endpunkt „Fatigue (FACIT-Fatigue)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	108
Tabelle 4-40: Operationalisierung von „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)“.....	110
Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	111
Tabelle 4-42: Rücklaufquoten für den Fragebogen EORTC QLQ-C30	112
Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	113
Tabelle 4-44: Operationalisierung von „Fatigue (PGI-S)“	119

Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Fatigue (PGI-S)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	120
Tabelle 4-46: Rücklaufquoten für den Fragebogen PGI-S.....	121
Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt „Fatigue (PGI-S)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	122
Tabelle 4-48: Operationalisierung von „Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS)“	124
Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel....	125
Tabelle 4-50: Rücklaufquoten für den Fragebogen EQ-5D-5L VAS	126
Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	127
Tabelle 4-52: Operationalisierung von „MAVE“	129
Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „MAVE“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	130
Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt „MAVE“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	131
Tabelle 4-55: Operationalisierung von „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 QoL)“	132
Tabelle 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 QoL)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	133
Tabelle 4-57: Rücklaufquoten für den Fragebogen EORTC QLQ-C30	134
Tabelle 4-58: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 QoL)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	135
Tabelle 4-59: Operationalisierung von „Nebenwirkungen (UE)“.....	144
Tabelle 4-60: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Nebenwirkungen (UE)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	146
Tabelle 4-61: Ergebnisse für den Endpunkt „Nebenwirkungen (UE)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Gesamtraten von UE.....	147
Tabelle 4-62: Ergebnisse für den Endpunkt „Nebenwirkungen (UE)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: UE nach SOC und PT	148
Tabelle 4-63: Ergebnisse für den Endpunkt „Nebenwirkungen (UE)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Schwere UE nach SOC und PT	150
Tabelle 4-64: Ergebnisse für den Endpunkt „Nebenwirkungen (UE)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: SUE nach SOC und PT.....	151
Tabelle 4-65: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen	155
Tabelle 4-66: Größe der Subgruppen.....	157
Tabelle 4-67: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt	158

Tabelle 4-68: Ergebnisse für den Endpunkt „Fatigue (FACIT-Fatigue) nach Transfusion innerhalb von 6 Monaten vor Randomisierung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	161
Tabelle 4-69: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 Schmerzen) nach Transfusion innerhalb von 6 Monaten vor Randomisierung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	164
Tabelle 4-70: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 Dyspnoe) nach Alter und Vorgeschichte von MAVE“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	167
Tabelle 4-71: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 QoL Kognitive Funktion) nach Transfusion innerhalb von 6 Monaten vor Randomisierung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	170
Tabelle 4-72: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 QoL Soziale Funktion) nach Transfusion innerhalb von 6 Monaten vor Randomisierung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	173
Tabelle 4-73: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	177
Tabelle 4-74: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	177
Tabelle 4-75: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	178
Tabelle 4-76: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	178
Tabelle 4-77: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	179
Tabelle 4-78: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	181
Tabelle 4-79: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	181
Tabelle 4-80: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	182
Tabelle 4-81: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	182
Tabelle 4-82: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	184
Tabelle 4-83: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	184
Tabelle 4-84: Bewertung des Zusatznutzens bezüglich der untersuchten Endpunkte	190
Tabelle 4-85: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	193
Tabelle 4-86 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie APPLY-PNH	227
Tabelle 4-87 (Anhang): Erhebungszeitpunkte in der Studie APPLY-PNH.....	250
Tabelle 4-88 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie APPLY-PNH.....	252

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Anwendungsgebiet von Iptacopan bei PNH – 3 Subpopulationen	14
Abbildung 2: Therapiealgorithmus der PNH gemäß DGHO-Leitlinie (6)	28
Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	69
Abbildung 4: Design der Phase-III-Studie APPLY-PNH	82
Abbildung 5: Swimmer-Plot zum Erhalt von symptomatischen Transfusionen in der Studie APPLY-PNH.....	100
Abbildung 6: Zeitverlauf für den Endpunkt „Fatigue (FACIT-Fatigue) – MMRM“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	109
Abbildung 7: Zeitverlauf für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30) Fatigue – MMRM“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	115
Abbildung 8: Zeitverlauf für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30) Schmerzen – MMRM“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	116
Abbildung 9: Zeitverlauf für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30) Dyspnoe – MMRM“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	117
Abbildung 10: Zeitverlauf für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ- C30) Schlaflosigkeit – MMRM“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	118
Abbildung 11: Zeitverlauf für den Endpunkt „Fatigue (PGI-S) – MMRM“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	123
Abbildung 12: Zeitverlauf für den Endpunkt „Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS) – MMRM“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	128
Abbildung 13: Zeitverlauf für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 QoL) Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität – MMRM“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	138
Abbildung 14: Zeitverlauf für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 QoL) Körperliche Funktion – MMRM“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	139
Abbildung 15: Zeitverlauf für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 QoL) Rollenfunktion – MMRM“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	140
Abbildung 16: Zeitverlauf für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 QoL) Emotionale Funktion – MMRM“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	141
Abbildung 17: Zeitverlauf für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 QoL) Kognitive Funktion – MMRM“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	142
Abbildung 18: Zeitverlauf für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 QoL) Soziale Funktion – MMRM“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	143

Abbildung 19: Zeitverlauf für den Endpunkt „Fatigue (FACIT-Fatigue) nach Transfusion innerhalb von 6 Monaten vor Randomisierung (nein) – MMRM“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	162
Abbildung 20: Zeitverlauf für den Endpunkt „Fatigue (FACIT-Fatigue) nach Transfusion innerhalb von 6 Monaten vor Randomisierung (ja) – MMRM“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	163
Abbildung 21: Zeitverlauf für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 Schmerzen) nach Transfusion innerhalb von 6 Monaten vor Randomisierung (nein) – MMRM“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	165
Abbildung 22: Zeitverlauf für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 Schmerzen) nach Transfusion innerhalb von 6 Monaten vor Randomisierung (ja) – MMRM“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	166
Abbildung 23: Zeitverlauf für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 Dyspnoe) nach Alter (< 45 Jahre) – MMRM“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	168
Abbildung 24: Zeitverlauf für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 Dyspnoe) nach Alter (≥ 45 Jahre) – MMRM“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	169
Abbildung 25: Zeitverlauf für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 QoL Kognitive Funktion) nach Transfusion innerhalb von 6 Monaten vor Randomisierung (nein) – MMRM“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	171
Abbildung 26: Zeitverlauf für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 QoL Kognitive Funktion) nach Transfusion innerhalb von 6 Monaten vor Randomisierung (ja) – MMRM“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	172
Abbildung 27: Zeitverlauf für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 QoL Soziale Funktion) nach Transfusion innerhalb von 6 Monaten vor Randomisierung (nein) – MMRM“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	174
Abbildung 28: Zeitverlauf für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 QoL Soziale Funktion) nach Transfusion innerhalb von 6 Monaten vor Randomisierung (ja) – MMRM“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	175
Abbildung 29 (Anhang): Flow-Chart zum Patientenfluss in der Studie APPLY-PNH (1. Datenschnitt vom 26. September 2022)	248
Abbildung 30 (Anhang): Flow-Chart zum Patientenfluss in der Studie APPLY-PNH (2. Datenschnitt vom 6. März 2023)	249

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AESI	Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (<i>Adverse event of special interest</i>)
AK	Antikörper
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch
CMQ	<i>Customized MedDRA Query</i>
CONSORT	<i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>
COVID-19	Coronavirus-Krankheit 2019
CSR	Klinischer Studienbericht (<i>Clinical Study Report</i>)
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DOAK	Direkte orale Antikoagulanzen
EBMT	<i>European Society for Blood and Marrow Transplantation</i>
EG	Europäische Gemeinschaft
eGFR	geschätzte Glomeruläre Filtrationsrate (<i>estimated Glomerular Filtration Rate</i>)
EK	Erythrozytenkonzentrat
EORTC QLQ-C30	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Core 30</i>
EOS	<i>End of Study</i>
EQ-5D-5L	<i>European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Version</i>
ESA	Erythropoese-stimulierender Wirkstoff (<i>Erythropoiesis-stimulating agent</i>)
FACIT	<i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy</i>
FAS	<i>Full Analysis Set</i>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
Hb	Hämoglobin
HBsAg	Hepatitis-B-Virus-Oberflächenprotein (<i>Hepatitis B Surface Antigen</i>)
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCV	Hepatitis-C-Virus

HCV-RNA	Erbgut des Hepatitis-C-Virus
HIF	Hypoxie-induzierter Faktor
HIF-PHI	HIF-Prolylhydroxylase-Inhibitor
HIV	Humanes Immundefizienzvirus
InGef	Institut für angewandte Gesundheitsforschung
INR	<i>International normalized ratio</i>
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRT	<i>Interactive Response Technology</i>
ITT	<i>Intention To Treat</i>
i.v.	intravenös
KI	Konfidenzintervall
LDH	Laktatdehydrogenase
LS	<i>Least Squares</i>
MAVE	schweres unerwünschtes vaskuläres Ereignis (<i>Major Adverse Vascular Event</i>)
MD	Mittelwertdifferenz
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
MID	<i>Minimal important difference</i>
MMRM	gemischtes Modell mit wiederholten Messungen (<i>Mixed effect Model Repeat Measurement</i>)
MTC	<i>Mixed Treatment Comparison</i>
MW	Mittelwert
NCT	<i>National Clinical Trials</i>
n. d.	Nicht durchgeführt
NO	Stickstoffmonoxid
NOS	nicht näher spezifiziert (<i>Not Otherwise Specified</i>)
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
OR	<i>Odds Ratio</i>
PGI-S	<i>Patient Global Impression of Severity</i>
PNH	Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie
PRO	Patientenberichteter Endpunkt (<i>Patient-Reported Outcome</i>)
PT	<i>Preferred Terms</i> nach MedDRA
RCT	<i>Randomized Controlled Trial</i>

RD	Risikodifferenz
RR	Relatives Risiko
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	Standardabweichung (<i>Standard Deviation</i>)
SE	Standardfehler (<i>Standard Error</i>)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	<i>Standardised MedDRA Queries</i>
SOC	<i>System Organ Class</i> nach MedDRA
STE	<i>Surrogate Threshold Effects</i>
STROBE	<i>Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</i>
SUE	Schwerwiegendes UE
TREND	<i>Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design</i>
UE	Unerwünschtes Ereignis
UK	<i>United Kingdom</i>
ULN	oberer Grenzwert der Norm (<i>Upper Limit of Normal</i>)
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	<i>World Health Organization</i>

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.

Zur besseren Lesbarkeit der Texte wird bei Personenbezeichnungen und personenbezogenen Hauptwörtern die männliche Form verwendet. Entsprechende Begriffe gelten im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich für alle Geschlechter und implizieren keinesfalls eine Präferenz oder Wertung.

Hinsichtlich der Aufbereitung und Darstellung der Inhalte wurden im vorliegenden Dossier bereits die Vorgaben zu den neuen Modulvorlagen, wie am 17. Juli 2025 durch den G-BA beschlossen (Änderung aus Anlass der Verordnung [EU] 2021/2282 EU-HTA sowie der Ersten Verordnung zur Änderung der Arzneimittel- Nutzenbewertungsverordnung), berücksichtigt. Im Detail wurde eine **zusätzliche Recherche in der Datenbank CTIS** durchgeführt sowie auf die Darstellung von Ergebnissen zu Analysen zu a priori definierten UE von besonderem Interesse und zu Subgruppen, welche über die Kriterien Alter, Geschlecht, Krankheitsschwere und Region hinausgehen, verzichtet. Diese sind jedoch nach wie vor im Anhang zu Modul 4 zu finden. Außerdem wurden **Angaben zu verabreichten Folgetherapien nach Abbruch der Studienmedikation ergänzt**.

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Mit dem vorliegenden Dossier wird der medizinische Zusatznutzen von Iptacopan (Fabhalta®) im folgenden Anwendungsgebiet dargestellt: Als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die eine hämolytische Anämie aufweisen (1).

Der medizinische Nutzen gilt mit der Zulassung durch die EU-Kommission als belegt.

Auf Basis der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 erhielt Iptacopan den Status eines Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) durch die Europäische Kommission, was im Rahmen der Zulassung im vorliegenden Anwendungsgebiet bestätigt wurde (2). Somit galt der medizinische Zusatznutzen in diesem Fall durch die Zulassung als belegt. Mit Überschreiten der Umsatzschwelle von 30 Millionen Euro gemäß Kapitel 5 § 12 Abs. 2 Satz 1 VerfO wurde die gesetzliche Verpflichtung zum Nachweis des Zusatznutzens für Iptacopan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie wirksam. Mit Schreiben vom 09. September 2025 forderte der G-BA den pharmazeutischen Unternehmer zur Vorlage eines vollständigen Dossiers zum Nachweis des Zusatznutzens von Iptacopan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf (3).

Gegenstand des vorliegenden Dossiers ist diejenige Teilpopulation der Patienten mit PNH, die nach Vorbehandlung mit Eculizumab oder Ravulizumab für mindestens 3 Monate nach wie vor anämisch sind und bei denen **keine** klinisch relevante extravasale Hämolyse vorliegt (siehe Abbildung 1). Diese Teilpopulation wird im Folgenden als **Subpopulation c** bezeichnet. Die exakte Herleitung und Operationalisierung der Subpopulation c sowie die Abgrenzung zu den Subpopulationen a und b findet sich in Abschnitt 4.2.1.

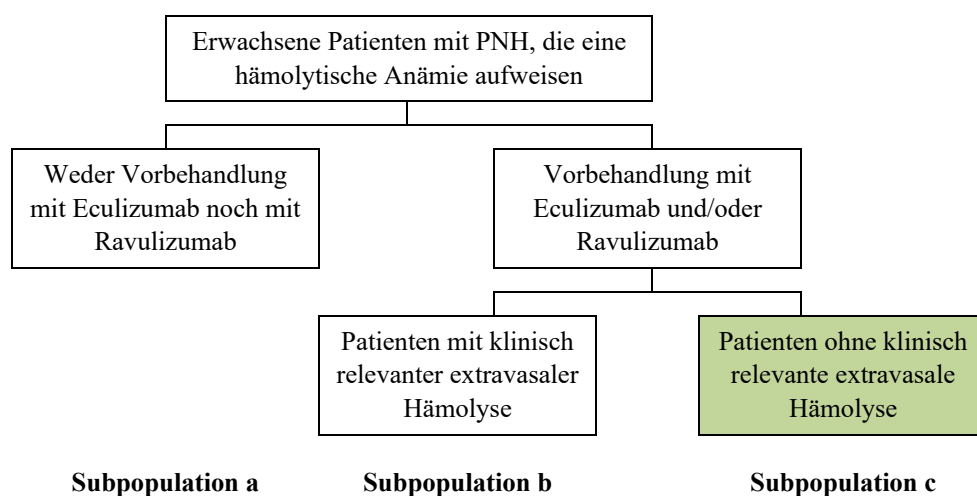


Abbildung 1: Anwendungsgebiet von Iptacopan bei PNH – 3 Subpopulationen

Datenquellen

Im Orphan-Verfahren wurde die Gesamtpopulation der PNH-Patienten gemäß Anwendungsgebiet in zwei Teilpopulationen aufgeteilt, die in die Zulassungsstudien APPOINT-PNH/APPEX (nicht vorbehandelte Patienten / im aktuellen Verfahren: Subpopulation a) bzw. APPLY-PNH (mit Eculizumab oder Ravulizumab vorbehandelte Patienten / im aktuellen Verfahren: Subpopulationen b und c) eingeschlossen worden waren (4, 5). Da es sich bei der Studie APPOINT-PNH um eine einarmige Studie und bei der Studie APPEX um einen adjustierten Vergleich ohne Brückenkompator in der Population der nicht vorbehandelten PNH-Patienten handelte und diese Studien vom G-BA nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden, werden sie im vorliegenden Dossier nicht erneut dargestellt.

Die Beantwortung der Fragestellung erfolgt somit für die Zielpopulation (hier: Subpopulation c = Teilpopulation der vorbehandelten PNH-Patienten ohne klinisch relevante extravasale Hämolyse der APPLY-PNH-Studie) auf Basis von patientenrelevanten Endpunkten zu Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Nebenwirkungen. Grundlage dafür ist die Evidenz der Zulassungsstudie APPLY-PNH (Novartis-Studiencode: CLNP023C12302; EudraCT-Nummer: 2019-004665-40).

Zusätzlich wurden eine bibliografische Literaturrecherche, eine umfassende Suche in öffentlichen Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken und eine Suche auf der Internetseite des G-BA vorgenommen.

Dabei wurden keine zusätzlichen relevanten Studien identifiziert.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens wurden Studien nach den folgenden Kriterien ein- bzw. ausgeschlossen:

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien

	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit PNH, die eine hämolytische Anämie aufweisen	andere Patientenpopulationen
Intervention	Iptacopan in einer zugelassenen Dosierung	andere Interventionen
Vergleichstherapie	Anti-C5-Antikörper (Eculizumab und Ravulizumab)	andere Vergleichstherapien
Endpunkte	patientenrelevante Endpunkte zu <i>Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität</i> und <i>Nebenwirkungen</i>	Studien ohne Ergebnisse zu mindestens einem der genannten relevanten Endpunkte
Studientypen	RCT, Meta-Analysen von RCT	andere Studientypen
Studiendauer	mindestens 6 Monate	weniger als 6 Monate
Dokumentationstyp	Vollpublikationen, Ergebnisse aus Studienregistern, wenn Synopsen oder Studienberichte verfügbar	Studien, für die weder eine Volltextpublikation noch ein Studienbericht oder ein ausführlicher Ergebnisbericht in einem Studienregister verfügbar sind oder für die noch keine Ergebnisse vorliegen, sowie Sekundärpublikation ohne neue Daten, Review, Comment, Konferenzabstract, Survey, Note, Editorial, Letter, Erratum, News Studienregistereinträge, die bereits im Rahmen der Studienregistersuche identifiziert wurden

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

Das Verzerrungspotenzial der für die Bewertung identifizierten und herangezogenen Studie wurde anhand von endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Aspekten beurteilt. Details zum Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene sind dem Bewertungsbogen in Anhang 4-F zu entnehmen.

Die Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen RCT erfolgte anhand der Kriterien des CONSORT-Statements. Die Informationen zu den Items wurden, soweit möglich, dem Studienbericht und dem Studienprotokoll entnommen und sind in Anhang 4-E dargestellt.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die Nutzenbewertung beruht auf der randomisierten kontrollierten Phase-III-Studie APPLY-PNH, in der Wirksamkeit und Sicherheit von Iptacopan gegenüber der Anti-C5-Antikörper-Therapie (Eculizumab oder Ravulizumab) bei erwachsenen Patienten mit PNH untersucht wurde, die trotz stabiler Behandlung mit Eculizumab oder Ravulizumab über mindestens 6 Monate noch unter residualer Anämie litten, aber **keine** klinisch signifikante extravasale Hämolyse aufwiesen (**Subpopulation c**). Die Ableitung des Zusatznutzens beruht primär auf den Ergebnissen der 24-wöchigen randomisierten Studienphase (bis Tag 168). Die Ergebnisse der Extensionsphase, in der teilnehmende Patienten beider Studienarme bis zum Studienende nach 48 Wochen (Tag 336) Iptacopan erhielten, wurden – sofern relevant – ergänzend dargestellt. **Im vorliegenden Dossier werden ausschließlich die Ergebnisse der für die Dossierbewertung relevanten Subpopulation c berichtet. Die Ergebnisse der gesamten Studienpopulation der Studie APPLY-PNH wurden dem G-BA bereits in einem früheren Bewertungsverfahren mit Modul 4 übermittelt (D-1075).**

Die **bewertungsrelevante Subpopulation c** umfasst 66 Patienten. Davon stammen 9 Patienten (13,6 %) aus deutschen Studienzentren. Insgesamt schlossen 65 Patienten der bewertungsrelevanten Subpopulation die Behandlung in der randomisierten Studienphase ab, 43 Patienten (97,7 %) im Iptacopan-Arm und alle 22 Patienten (100 %) im Vergleichsarm (Tabelle 4-22). Eine Patientin brach die Iptacopan-Therapie aufgrund einer Schwangerschaft ab, führte aber die Visiten bis zum Ende der randomisierten Studienphase fort. Alle 66 Patienten schlossen somit die randomisierte Studienphase wie vorgesehen ab. Die Baseline-Charakteristika der Patienten der Subpopulation c in den beiden Studienarmen waren gut ausgeglichen (Tabelle 4-21). Der überwiegende Teil der Patienten (77,3 % bzw. 68,2 %) war weißer Abstammung.

Die mediane Dauer der Erkrankung war im Iptacopan-Arm etwas länger als im Vergleichsarm (9,6 Jahre vs. 8,0 Jahre). Die Hälfte der Patienten hatte in den letzten 6 Monaten vor Randomisierung eine Transfusion erhalten. Entsprechend dem Hämoglobin (Hb)-Einschlusskriterium von < 10 g/dl betrug der mediane Hb-Wert in beiden Studienarmen jeweils rund 9 g/dl. Die mittlere gesamte PNH-Erythrozyten-Klongröße betrug etwa 60 % und die mittlere gesamte PNH-Granulozyten-Klongröße etwa 93 %. Bei 22,7 % der Patienten im Iptacopan-Arm und 31,8 % der Patienten im Kontrollarm war in der Vorgeschichte mindestens ein schweres unerwünschtes vaskuläres Ereignis (MAVE) dokumentiert worden.

Eine Behandlung mit einem Anti-C5-Antikörper hatten die Patienten bereits für durchschnittlich vier Jahre erhalten. In den 6 Monaten vor Randomisierung bestand die Therapie bei 71 % der Patienten aus Eculizumab und bei 29 % der Patienten aus Ravulizumab.

Für die patientenrelevanten zur Nutzenbewertung herangezogenen Endpunkte lassen sich die Ergebnisse wie folgt zusammenfassen:

Ergebnisse zur Mortalität

In der Studie APPLY-PNH traten keine Todesfälle auf.

Ergebnisse zur Morbidität

Statistisch signifikante Unterschiede zwischen Iptacopan und Anti-C5-Antikörpern zeigten sich in den folgenden Endpunkten:

Transfusionsvermeidung

Nahezu alle Patienten profitierten von der Iptacopan-Therapie mit einer langanhaltenden Freiheit von EK (Erythrozytenkonzentrat)-Transfusionen. Gegenüber der Anti-C5-Antikörper-Therapie zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Iptacopan bezüglich der Vermeidung tatsächlicher Transfusionen mit Symptomen sowohl zwischen Tag 1 und Tag 168 der randomisierten Studienphase als auch in der Extensionsphase bis Tag 336 (Responderanteile: 93,5 % vs. 51,5 %, bzw. 88,9 % vs. 50,6 %; jeweils $p < 0,01$).

Hb-Erhöhung bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung

Auch ohne Transfusionen führte Iptacopan bei der Mehrzahl der Patienten zu einer nachhaltigen Verbesserung der Anämie. Der geschätzte Anteil der Patienten, die am Ende der randomisierten Studienphase bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung eine klinisch relevante Erhöhung des Hb-Werts um ≥ 2 g/dl bzw. eine Normalisierung des Hb-Werts auf ≥ 12 g/dl erreichten, war im Iptacopan-Arm statistisch signifikant höher als im Anti-C5-Antikörper-Arm (jeweils $p < 0,0001$).

Fatigue und Krankheitssymptomatik

Die Krankheitssymptomatik wurde in der Studie APPLY-PNH mit den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 (European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Core 30) erhoben; die Ausprägung der Fatigue wurde mit Hilfe des FACIT (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy)-Fatigue sowie des PGI-S erfasst. Die Auswertung erfolgte – wie auch für die Endpunkte zu Gesundheitszustand und Lebensqualität – mittels MMRM. Die Ergebnisse sowohl des Fragebogens FACIT-Fatigue als auch der Symptomskalen „Fatigue“ und „Dyspnoe“ des EORTC QLQ-C30 zeigten statistisch signifikante Vorteile von Iptacopan, wobei die Konfidenzintervalle der adjustierten Mittelwertdifferenzen vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von 0,2 bis -0,2 liegen. Die Überlegenheit der Behandlung mit Iptacopan im Vergleich zur Behandlung mit Anti-C5-Antikörpern hinsichtlich der Verbesserung der Fatigue wurde durch die ebenfalls statistisch signifikanten Ergebnisse im Fragebogen PGI-S bestätigt.

Gesundheitszustand

Für den Gesundheitszustand gemessen mittels der visuellen Analogskala (VAS) des European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Version (EQ-5D-5L) ergab sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil für Iptacopan, wobei das Konfidenzintervall der adjustierten Mittelwertdifferenz vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs liegt.

Schwere unerwünschte vaskuläre Ereignisse (MAVE)

Die Häufigkeit von MAVE war insgesamt sehr gering. Es wurde lediglich ein Ereignis im Iptacopan-Arm beschrieben, nämlich eine transitorische ischämische Attacke, die vermutlich auf eine Arrhythmie im Zusammenhang mit einem Sinusknotensyndrom zurückzuführen war.

Somit ergab sich für die jährliche Rate an MAVE kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Tabelle 4-2: Zusammenfassung Ergebnisse der APPLY-PNH- Studie (Subpopulation c) zur Endpunktkategorie *Morbidität*

Endpunkt/Operationalisierung ^a		Iptacopan vs. Anti-C5-Antikörper	
		Effektschätzer [95 %-KI]	p-Wert
Morbidität			
Transfusionsvermeidung	zwischen Tag 1 und 168, nur tatsächliche Transfusionen mit Symptomen	RR: 1,81 [1,31; 2,94]	<0,001
	zwischen Tag 1 und 336, nur tatsächliche Transfusionen mit Symptomen	RR: 1,75 [1,26; 2,84]	0,002
Hb-Erhöhung um ≥ 2 g/dl bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung		RR: 32,19 [19,71; 49,30]	<0,001
Hb-Erhöhung auf ≥ 12 g/dl bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung		RR: 36,15 [17,63; 67,08]	<0,001
Fatigue: FACIT-Fatigue		Hedges' G* MD: 1,29 [0,71; 1,88]	<0,001
Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30 Symptome	Fatigue	Hedges' G* MD: -1,09 [-1,66; -0,52]	<0,001
	Schmerzen	Hedges' G MD: -0,29 [-0,83; 0,26]	0,304
	Dyspnoe	Hedges' G* MD: -1,31 [-1,89; -0,72]	<0,001
	Schlaflosigkeit	Hedges' G MD: -0,33 [-0,87; 0,21]	0,239
Fatigue: PGI-S		Hedges' G* MD: -1,09 [-1,66; -0,52]	<0,001
Gesundheitszustand: EQ-5D-5L VAS		Hedges' G* MD: 1,21 [0,63; 1,79]	<0,001
*: Das KI zum Effektschätzer Hedges' G liegt vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs (-0,2 – 0,2) EORTC QLQ-C30, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EQ-5D-5L, European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Version; FACIT, Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; KI, Konfidenzintervall; MD, Mittelwertdifferenz; PGI-S, Patient Global Impression of Severity; RR: Relatives Risiko; VAS, Visuelle Analogskala a: Details zur Operationalisierung siehe Abschnitt 4.2.5.2.2			

Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden mittels der Globalskala (allgemeiner Gesundheitszustand / Lebensqualität) sowie der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 erhoben. Unter Iptacopan erreichten am Ende der randomisierten Studienphase über alle Bereiche hinweg mehr Patienten eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität als unter

der Vergleichstherapie. Basierend auf der Analyse mittels MMRM ergaben sich gegenüber den Anti-C5-Antikörpern statistisch signifikante Vorteile von Iptacopan sowohl für die Globalskala als auch für vier der fünf Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion und soziale Funktion), wobei das Konfidenzintervall der adjustierten Mittelwertdifferenz bei allen diesen Skalen vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs liegt.

Tabelle 4-3: Zusammenfassung der Ergebnisse der APPLY-PNH- Studie (Subpopulation c) zur Endpunktkategorie *Gesundheitsbezogene Lebensqualität*

Endpunkt/Operationalisierung ^a		Iptacopan vs. Anti-C5-Antikörper	
		Effektschätzer [95 %-KI]	p-Wert
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 QoL	Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität	Hedges' G* MD: 1,29 [0,71; 1,88]	<0,001
	Körperliche Funktion	Hedges' G* MD: 1,17 [0,59; 1,74]	<0,001
	Rollenfunktion	Hedges' G* MD: 1,11 [0,54; 1,68]	<0,001
	Emotionale Funktion	Hedges' G MD: 0,44 [-0,11; 0,98]	0,117
	Kognitive Funktion	Hedges' G* MD: 1,08 [0,51; 1,65]	<0,001
	Soziale Funktion	Hedges' G* MD: 1,07 [0,50; 1,64]	<0,001
*: Das KI zum Effektschätzer Hedges' G liegt vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs (-0,2 – 0,2) EORTC QLQ-C30, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; MD, Mittelwertdifferenz; KI, Konfidenzintervall; QoL, Quality of Life a: Details zur Operationalisierung siehe Abschnitt 4.2.5.2.2			

Ergebnisse zu Nebenwirkungen

Die Analyse unerwünschter Ereignisse (UE) aus der APPLY-PNH-Studie zeigt, dass die Behandlung mit Iptacopan sicher und gut verträglich ist. Gegenüber der Anti-C5-Antikörper-Therapie war kein vermehrtes Auftreten unerwünschter Ereignisse unter Iptacopan zu verzeichnen. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zeigten sich weder für die Gesamtrate der UE jeglichen Schweregrads noch für die Gesamtrate der schweren bzw. schwerwiegenden UE. Therapieabbrüche aufgrund von UE waren unter der Therapie mit Iptacopan im gesamten Studienverlauf nicht zu verzeichnen. Auch auf Ebene der einzelnen *System Organ Classes* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) wurden keine relevanten Unterschiede beobachtet. Lediglich für zwei PT, darunter das Auftreten von Durchbruchhämolyse, zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Iptacopan:

Tabelle 4-4: Zusammenfassung der Ergebnisse der APPLY-PNH-Studie (Subpopulation c) zur Endpunktkategorie *Nebenwirkungen*

Endpunkt/Operationalisierung ^a	Iptacopan vs. Anti-C5-Antikörper	
	Effektschätzer [95 %-KI]	p-Wert
Gesamtraten UE		
Jegliche UE	RR: 0,85 [0,69; 1,05]	0,125
Jegliche schwere UE	RR: 0,75 [0,14; 4,17]	0,742
Jegliche SUE	RR: 0,75 [0,24; 2,39]	0,626
Jegliche Hospitalisierung	RR: 0,63 [0,19; 2,10]	0,447
UE nach SOC und PT		
COVID-19 (PT)	RR: 0,13 [0,03; 0,54]	0,005
Durchbruchhämolyse (PT)	RR: 0,10 [0,01; 0,80]	0,030
KI, Konfidenzintervall; PT, Preferred Term nach MedDRA; RR, Relatives Risiko; SOC, System Organ Class nach MedDRA; UE, Unerwünschtes Ereignis		
a: Details zur Operationalisierung siehe Abschnitt 4.2.5.2.2		

Ergebnisse aus den Subgruppenanalysen

In den Subgruppenanalysen ergaben die Interaktionstests insgesamt keine systematischen und über alle Endpunkte hinweg konsistenten Anhaltspunkte für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts. Bei der Interpretation ist die erhöhte Wahrscheinlichkeit falsch-positiver Ergebnisse ($p < 0,05$) durch nicht adjustierte multiple Tests zu berücksichtigen.

Zusammenfassung

Zusammenfassend führt die Behandlung mit Iptacopan gegenüber der Anti-C5-Antikörper-Therapie

- zu einer langanhaltenden Verbesserung der Anämie bei langfristiger Vermeidung von EK-Transfusionen,
- zur Linderung zentraler Symptome der Erkrankung sowie
- zur nachhaltigen, nahezu alle Bereiche umfassenden Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und des Gesundheitszustandes sowie
- zur Vermeidung von Durchbruchhämolysen, ohne die Patienten durch ein vermehrtes Auftreten von Nebenwirkungen zu belasten.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Die vorliegende Nutzenbewertung beruht auf der randomisierten kontrollierten Phase-III-Studie APPLY-PNH, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Iptacopan im Vergleich zur Behandlung mit einem Anti-C5-Antikörper (Eculizumab oder Ravulizumab) bei Patienten der Zielpopulation (bewertungsrelevante Subpopulation c) evaluiert wurden. Aufgrund der hohen

Evidenzstufe der Studie (Evidenzstufe Ib), der guten Studienqualität sowie der Validität der herangezogenen Endpunkte ist die Aussagekraft der Nachweise als „hoch“ einzuschätzen. Weitere endpunktspezifische Aspekte, die zu einer Herabstufung der Aussagesicherheit führen würden, liegen nicht vor. Die Ergebnisse können somit jeweils als **Hinweis** auf einen Zusatznutzen bewertet werden. Auf Grundlage der erbrachten Nachweise ist das Ausmaß des Zusatznutzens von Iptacopan gegenüber Eculizumab bzw. Ravulizumab im Hinblick auf die Nutzenkategorien *Mortalität*, *Morbidität*, *Gesundheitsbezogene Lebensqualität* und *Nebenwirkungen* dabei wie folgt einzustufen:

Tabelle 4-5: Bewertung des Zusatznutzens bezüglich der untersuchten Endpunkte

Endpunkt		Zusatznutzen Iptacopan vs. Anti-C5-Antikörper
Mortalität		
In der Studie APPLY-PNH traten keine Todesfälle auf.		
Morbidität		
Transfusionsvermeidung	Anteil an Patienten ohne Transfusion Tag 1 – 168, nur tatsächliche Transfusionen mit Symptomen	+
	Anteil an Patienten ohne Transfusion Tag 1 – 336, nur tatsächliche Transfusionen mit Symptomen	+
Hb-Erhöhung um ≥ 2 g/dl bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung – Anteil an Patienten		+
Hb-Erhöhung auf ≥ 12 g/dl bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung – Anteil an Patienten		+
Fatigue: FACIT-Fatigue – MMRM		+
Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30 Symptome – MMRM	Fatigue	+
	Schmerzen	=
	Dyspnoe	+
	Schlaflosigkeit	=
Fatigue: PGI-S – MMRM		+
Gesundheitszustand: EQ-5D-5L VAS – MMRM		+
Major Adverse Vascular Events – Ratenverhältnis		=
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 QoL – MMRM	Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität	+
	Körperliche Funktion	+
	Rollenfunktion	+
	Emotionale Funktion	=
	Kognitive Funktion	+
	Soziale Funktion	+
Nebenwirkungen		
Gesamtraten – Anteil an Patienten	Jegliche UE	=
	Jegliche schwere UE	=
	Jegliche SUE	=
	Jegliche Hospitalisierung	=
UE nach SOC und PT – Anteil an Patienten	COVID-19 (PT)	+
	Durchbruchhämolyse (PT)	+

Endpunkt	Zusatznutzen Iptacopan vs. Anti-C5-Antikörper
EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; PT: Preferred Term nach MedDRA; SOC: System Organ Class nach MedDRA; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala	
+	Statistisch signifikanter Vorteil von Iptacopan
=	Kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen

Mortalität

In der Studie APPLY-PNH traten keine Todesfälle auf.

Morbidität

In der Nutzendimension *Morbidität* ergibt sich der Zusatznutzen von Iptacopan aus der langanhaltenden Verbesserung der Anämie bei zugleich langfristiger Vermeidung von EK-Transfusionen und den bedeutsamen Vorteilen in Bezug auf die Verbesserung der Symptome „Fatigue“ und „Dyspnoe“ (erhoben mittels FACIT-Fatigue und EORTC QLQ-C30 und PGI-S) sowie des allgemeinen Gesundheitszustandes (erhoben mittels EQ-5D-5L VAS). Insgesamt handelt es sich dabei um eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapie-relevanten Nutzens im Sinne der AM-NutzenV:

- Zwar berichteten die Patienten der hier dargestellten Subpopulation c zu einem großen Teil keine klinisch relevanten Symptome, wenn sie danach gefragt wurden. Das spiegelt gut die klinische Versorgungssituation wider: So werden in deren Rahmen solche Fragen direkt gestellt und anhand der Antwort sowie gemäß den Leitlinien die Entscheidung getroffen, die Patienten nicht umzustellen, wenn die für eine klinisch relevante extravasale Hämolyse typischen Symptome nicht vorliegen. Aber die Erhebung der Morbidität mit Hilfe der validierten Instrumente FACIT-Fatigue, EORTC QLQ-C30, EQ-5D-VAS und PGI-S zeigte eine residuale Morbidität der Patienten, die schon als normal wahrgenommen und daher nicht auf Nachfrage direkt als Problem geschildert wurde. Durch die Umstellung mit Iptacopan konnte daher bei vielen der Patienten, für die gemäß aktueller Leitlinien eigentlich keine Umstellung empfohlen ist, noch eine spürbare Besserung der Morbidität erreicht werden, obwohl die Morbidität zuvor nicht als klinisch relevant eingestuft wurde.
- Durch die Kontrolle der krankheitsbedingten Hämolyse mit anhaltender Normalisierung der Hb-Werte bei langfristiger Vermeidung von Transfusionen sowie der Verbesserung der klinisch im Vordergrund stehenden Symptome Fatigue und Dyspnoe werden zentrale Therapieziele im vorliegenden Indikationsgebiet erreicht.
- Auch wenn dies von den Patienten an Studienbeginn aufgrund einer Gewöhnung oft nicht bewusst wahrgenommen und berichtet wurde, bestand in der Population der Patienten mit vorheriger Behandlung mit Anti-C5-Antikörpern aber ohne klinisch relevante extravasale Hämolyse noch eine residuale Belastung, deren Linderung unter Behandlung mit Iptacopan deutlich spürbar war. Von besonderer Bedeutung ist hierbei die stark ausgeprägte und andauernde Fatigue, deren Besserung eine besonders wichtige Rolle in der Erkrankung spielt. Durch die Verbesserung der Symptome Fatigue und

Dyspnoe sowie des Gesundheitszustandes kommt es für die Patienten zu einer spürbaren Linderung der Erkrankung. Auch die Freiheit von Transfusionen, die für die Betroffenen eine bedeutsame Krankheitslast darstellen, ist für die Patienten als spürbare Verbesserung der Erkrankung erfahrbar.

- Mit der langfristigen Freiheit von Transfusionen wird unter Iptacopan zugleich das Risiko gravierender, potenziell lebensbedrohlicher Folgekomplikationen sowie damit verbundener schwerwiegender Symptome relevant reduziert.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Erhebung von Lebensqualitätsparametern mit Hilfe des validierten und bei Patienten mit PNH regelhaft eingesetzten Fragebogens EORTC QLQ-C30 ergab, dass die Iptacopan-Therapie gegenüber der Anti-C5-Antikörper-Therapie eine ebenso deutliche wie umfassende und langanhaltende Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bewirkt. Die Vorteile von Iptacopan in der Nutzendimension *Gesundheitsbezogene Lebensqualität* unterstützen damit die Ergebnisse zu den Morbiditätsendpunkten und bestätigen die für die Patienten spürbare Linderung der Erkrankung unter der Iptacopan-Therapie. Dies ist insbesondere deshalb von Bedeutung, da der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei chronischen Erkrankungen ein hoher Stellenwert beigemessen wird und die Lebensqualität von PNH-Patienten auch unter der Behandlung mit Anti-C5-Antikörpern im Vergleich zur Normalbevölkerung erheblich eingeschränkt ist.

Nebenwirkungen

Die Sicherheitsanalyse der APPLY-PNH-Studie zeigt, dass die Iptacopan-Therapie sicher und gut verträglich ist. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen Iptacopan und dem Vergleichsarm zeigten sich für keine der Gesamtraten und auch auf Ebene der einzelnen SOC wurden keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen beobachtet. Hinsichtlich der Vermeidung von Durchbruchhämolysen (PT) war Iptacopan der Behandlung mit Anti-C5-Antikörpern zudem statistisch signifikant überlegen.

Gesamtbewertung

Der Zusatznutzen von Iptacopan gegenüber der Anti-C5-Antikörper-Therapie (Eculizumab bzw. Ravulizumab) ergibt sich für die bewertungsrelevante Subpopulation c aus der langanhaltenden Verbesserung der Anämie bei langfristiger Vermeidung von EK-Transfusionen, der Linderung zentraler Symptome der Erkrankung sowie der nachhaltigen, nahezu alle Bereiche umfassenden Verbesserung der Lebensqualität und des Gesundheitszustandes sowie der Vermeidung von Durchbruchhämolysen. Den bedeutsamen Vorteilen von Iptacopan stehen dabei keinerlei relevante Nachteile wie z. B. bei den Nebenwirkungen gegenüber. In der Gesamtschau verbleiben also ausschließlich positive und zum Teil sehr große Effekte, wobei eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne der AM-NutzenV erzielt wird, insbesondere eine für die Patienten spürbare Linderung der Erkrankung sowie eine Vermeidung schwerwiegender Folgekomplikationen und Symptome. Gegenüber der intravenösen Applikationsform von Eculizumab und Ravulizumab weist die orale Verabreichung von Iptacopan für die Patienten einen zusätzlichen spürbaren Vorteil auf, was insbesondere vor

dem Hintergrund der chronischen Erkrankungssituation, die eine potenziell lebenslange Behandlung erfordert, einen hohen Stellenwert hat.

Nach den Vorgaben der AM-NutzenV sowie unter Berücksichtigung der Effektstärken, der einheitlichen Effektrichtung, des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung ergibt sich damit für alle Patienten der betrachteten **Subpopulation c** ein ***Hinweis auf einen beträchtlichen patientenrelevanten Zusatznutzen*** von Iptacopan gegenüber der Therapie mit Eculizumab bzw. Ravulizumab.

Ein Zusatznutzen für die Subpopulationen a und b ist nicht belegt, da keine Evidenz für einen direkten Vergleich von Iptacopan mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegt.

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.

Zielsetzung

Im vorliegenden Dossier wird der Zusatznutzen von Iptacopan (Fabhalta®) im Anwendungsgebiet der Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die eine hämolytische Anämie aufweisen (1), dargestellt.

Der medizinische Nutzen gilt mit der Zulassung durch die EU-Kommission als belegt.

Auf Basis der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 erhielt Iptacopan den Status eines Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) durch die Europäische Kommission, was im Rahmen der Zulassung im vorliegenden Anwendungsgebiet bestätigt wurde (2). Somit galt der medizinische Zusatznutzen in diesem Fall durch die Zulassung als belegt. Mit Überschreiten der Umsatzschwelle von 30 Millionen Euro gemäß Kapitel 5 § 12 Abs. 2 Satz 1 VerfO wurde die gesetzliche Verpflichtung zum Nachweis des Zusatznutzens für Iptacopan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie wirksam. Mit Schreiben vom 09. September 2025 forderte der G-BA den pharmazeutischen Unternehmer zur Vorlage eines vollständigen Dossiers zum Nachweis des Zusatznutzens von Iptacopan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf (3).

Population

Das für die Fragestellung relevante Patientenkollektiv umfasst gemäß Anwendungsgebiet erwachsene Patienten mit PNH, die eine hämolytische Anämie aufweisen.

Im Orphan-Verfahren wurde die Gesamtpopulation der PNH-Patienten gemäß Anwendungsgebiet in zwei Teilpopulationen aufgeteilt, die in die Zulassungsstudien APPOINT-PNH/APPEX (nicht vorbehandelte Patienten / im aktuellen Verfahren: Subpopulation a) bzw. APPLY-PNH (mit Eculizumab oder Ravulizumab vorbehandelte Patienten / im aktuellen Verfahren: Subpopulationen b und c) eingeschlossen worden waren (4, 5). Da es sich bei der Studie APPOINT-PNH um eine einarmige Studie und bei der Studie APPEX um einen adjustierten Vergleich ohne Brückenkompator in der Population der nicht vorbehandelten PNH-Patienten handelte und diese Studien vom G-BA nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden, werden sie im vorliegenden Dossier nicht erneut dargestellt.

Bei der APPLY-PNH handelte es sich um eine randomisierte, aktiv kontrollierte Studie bei Patienten, die trotz einer Behandlung mit Eculizumab oder Ravulizumab nach wie vor anämisch waren (Hb < 10 g/dl). Der G-BA zog die APPLY-PNH zwar für die Nutzenbewertung heran, kritisierte jedoch das Studiendesign wie folgt:

„In der Gesamtbewertung wird bei der Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens auf Basis der deutlichen Vorteile von Iptacopan gegenüber einer Fortführung der Therapie mit Eculizumab oder Ravulizumab (C5-Komplementinhibitoren) von einer eingeschränkten Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie APPLY-PNH auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen. Dem liegt zugrunde, dass insbesondere unter Berücksichtigung der Aussagen klinischer Experten im Stellungnahmeverfahren bei Patienten mit **klinisch signifikanter extravasaler Hämolyse, gekennzeichnet insbesondere durch eine persistierende Anämie, Retikulozytose und vorhandene Symptomatik**, statt einer Fortführung der terminalen Komplementinhibition (C5-Komplementinhibitoren) eine Umstellung der Therapie zu einer proximalen Komplementinhibition (C3-Komplementinhibitoren) den aktuellen Versorgungsstandard darstellt. Diesbezüglich wurden in die Studie APPLY-PNH anämische Patienten mit einem Hb-Wert von unter 10 g/dl eingeschlossen, von denen circa 63 % der Patienten im Interventionsarm und circa 69 % der Patienten im Vergleichsarm zu Baseline PNH-assoziierte Symptome aufwiesen. Über die Hälfte der Patienten beider Studienarme wies zudem eine Transfusionshistorie in den letzten 6 Monaten vor Randomisierung auf. Die Retikulozytenzahl betrug zu Baseline in beiden Studienarmen im Median über 150×10^9 Zellen pro Liter.

Somit ist davon auszugehen, dass **für einen großen Teil der Patienten der Studie APPLY-PNH die unveränderte Fortführung der Therapie mit Ravulizumab oder Eculizumab nicht den aktuellen deutschen Versorgungsstandard abbildet**. Aufgrund dieser relevanten Limitation lässt sich in der Gesamtbewertung der vorliegenden Ergebnisse das Ausmaß des Zusatznutzens insgesamt nicht mit hinreichender Sicherheit quantifizieren. Dabei werden die Vorteile von Iptacopan gegenüber einer Fortführung der Therapie mit Eculizumab oder Ravulizumab hinsichtlich der Verbesserung der Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität als deutliche Verbesserungen bewertet.“

Um dieser Kritik zu begegnen, wurde für das vorliegende Dossier eine Unterteilung der Patienten, die trotz einer Behandlung mit Eculizumab oder Ravulizumab nach wie vor anämisch waren, in zwei getrennte Subpopulationen b und c vorgenommen.

Subpopulation b umfasst, wie unten im Detail dargestellt wird, Patienten **mit** klinisch relevanter extravasaler Hämolyse. Gemäß Leitlinie gilt als klinisch relevante extravasale Hämolyse „die symptomatische Anämie mit oder ohne Transfusionsbedarf für mindestens drei Monate unter Therapie mit C5-Inhibitoren bei gleichzeitig bestehender signifikanter Retikulozytose und Hämolysezeichen“ (6).

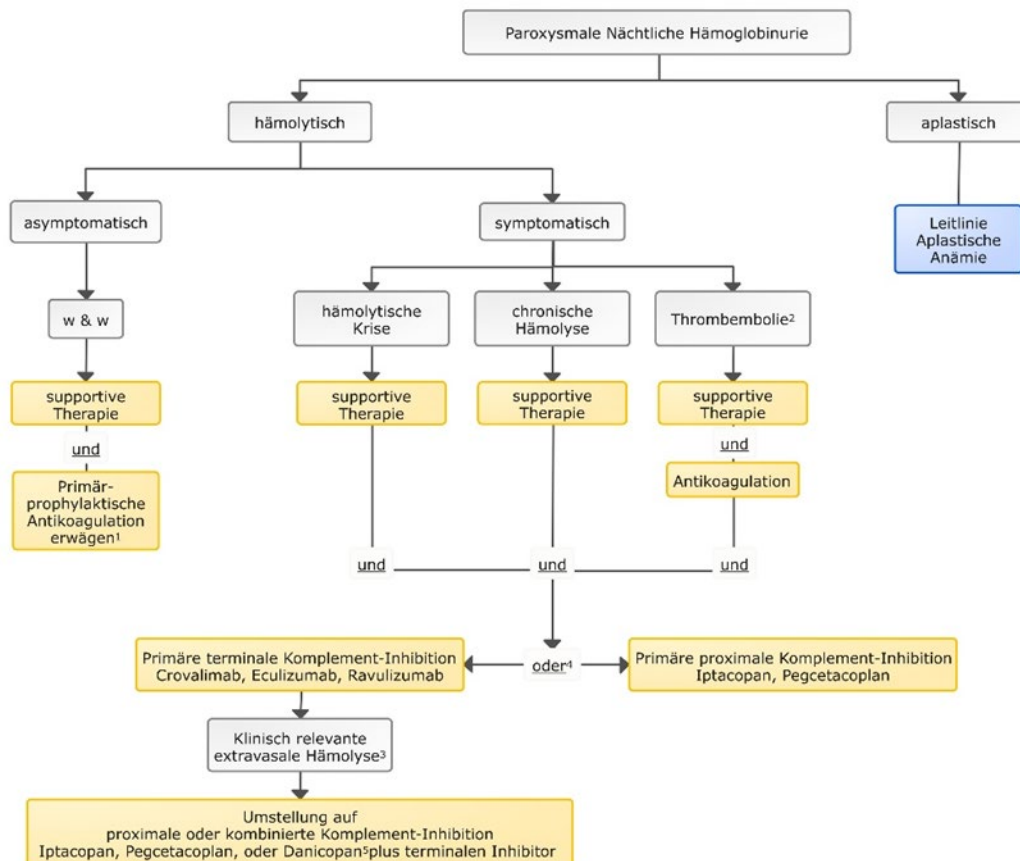


Abbildung 2: Therapiealgorithmus der PNH gemäß DGHO-Leitlinie (6)

Zur Definition der klinisch relevanten extravasalen Hämolyse gehören somit außer der persistierenden Anämie noch das Vorhandensein einer Retikulozytose und klinisch relevanter Symptome. Um die Patienten mit klinisch relevanter extravasaler Hämolyse zu definieren, wurden die Kriterien Anämie, Retikulozytose und klinisch relevante Symptome im Kontext der Studie APPLY-PNH wie folgt definiert. Der Kriterienkatalog wurde mit klinischen Experten aus Deutschland, die an der Studie beteiligt waren, inhaltlich abgestimmt.

Kriterium 1: Residuale Anämie wurde als ein mittlerer Hämoglobinwert von < 10 g/dl definiert (siehe auch Anhang 4-E) (7, 8).

Kriterium 2: Die Retikulozytose wurde als Retikulozyten $> \text{ULN}$ (*upper limit of normal*) [$123 \times 10^9/\text{l}$] definiert. Dies entspricht dem durch externe Qualitätssicherungsmaßnahmen bestätigten Grenzwert des Zentrallabors der Studie APPLY-PNH mit einem Normbereich der absoluten Retikulozytenzahl zwischen 13,5 und $123 \times 10^9/\text{l}$ (9).

Kriterium 3: Die Symptomatik wurde in der Studie APPLY-PNH anhand einer Patientenbefragung durch den Prüfarzt erhoben. Dabei konnten die Patienten für die Symptome rötlicher oder colafarbener Urin/Hämoglobinurie, Fatigue, Dyspnoe, Dysphagie, Brustkorbschmerz, Abdominalschmerz und erektile Dysfunktion die Ausprägung (keine, milde, moderate oder schwere Symptomatik) angeben. Diese Erhebung kommt der Situation in der klinischen Routineversorgung am nächsten, bei der in der Regel keine komplexeren Fragebögen zur Erhebung der Symptomatik im Therapieverlauf zum Einsatz kommen. In Abstimmung mit klinischen Experten wurden für die verschiedenen Symptome Schwellenwerte definiert, ab denen gemäß der Leitlinie von klinisch relevanten Symptomen im Sinne einer klinisch relevanten extravasalen Hämolyse ausgegangen werden soll. Klinisch relevante Symptome sind demnach definiert als das Vorhandensein von mindestens **einem der folgenden moderaten oder schweren PNH-Symptome:**

- rötlicher oder colafarbener Urin/Hämoglobinurie
- Fatigue
- Dysphagie
- erektile Dysfunktion

bzw. **mindestens einem der folgenden milden, moderaten oder schweren PNH-Symptome:**

- Abdominalschmerz
- Brustkorbschmerz
- Dyspnoe

Die letztgenannten Symptome sind aus klinischer Sicht bereits in milder Ausprägung relevant, da sie als frühe Indikatoren für ein bevorstehendes thromboembolisches Ereignis identifiziert wurden (10) und bereits milde Ausprägungen einen Anlass zur Umstellung der Therapie darstellen.

Eine klinisch relevante extravasale Hämolyse galt dann als vorliegend, wenn alle drei Kriterien erfüllt waren, wobei schon das Vorliegen nur eines überschwelligen Symptoms zur Erfüllung des 3. Kriteriums ausreichte.

Patienten der so definierten Subpopulation b sind in der Studie APPLY-PNH eingeschlossen. Da in der Studie die für diese Subpopulation passende zweckmäßige Vergleichstherapie Pegcetacoplan jedoch nicht umgesetzt ist (siehe Tabelle 4-6), sind Ergebnisse dieser Subpopulation für das vorliegende Dossier nicht relevant und deshalb nicht dargestellt.

Falls keine Retikulozytose oder keine klinisch relevanten Symptome oder keines der beiden Kriterien vorliegen, sind nicht alle Kriterien für eine klinisch relevante extravasale Hämolyse erfüllt. Patienten mit persistierender Anämie, aber ohne gleichzeitig bestehender signifikanter

Retikulozytose und Hämolysezeichen, sind, wie unten dargestellt, Subpopulation c zugeordnet. Für diese Patienten liegen Ergebnisse aus der Studie APPLY-PNH vor, die für die Nutzenbewertung herangezogen werden können, da für diese Patienten eine Fortführung der Therapie mit Ravulizumab oder Eculizumab empfohlen ist. Daher ist eine Analyse dieser Subpopulation aus der Studie APPLY-PNH im vorliegenden Dossier dargestellt.

Im Einzelnen wurden die Subpopulationen a, b und c im vorliegenden Anwendungsgebiet wie folgt definiert:

Subpopulation a

Definition: Erwachsene mit PNH, die eine Hämolyse mit einem oder mehreren klinischen Symptomen haben

Operationalisierung:

- Diagnose der PNH mit Hämolyse und einem oder mehreren klinischen Symptomen in der Anamnese
- **Weder Vorbehandlung** mit Eculizumab **noch Vorbehandlung** mit Ravulizumab

Subpopulation b

Definition: Erwachsene mit PNH, die nach Behandlung mit Eculizumab oder Ravulizumab für mindestens 3 Monate nach wie vor anämisch sind mit klinisch relevanter extravasaler Hämolyse

Operationalisierung:

- Diagnose der PNH mit Hämolyse und einem oder mehreren klinischen Symptomen in der Anamnese
- **Vorbehandlung** mit Eculizumab und/oder **Vorbehandlung** mit Ravulizumab für mindestens 3 Monate
- Aktuelles Vorliegen einer klinisch relevanten extravasalen Hämolyse:
 - Persistierende Anämie ($\text{Hb} < 10 \text{ g/dl}$) UND
 - Retikulozytose (Retikulozyten $> \text{ULN}$ [$123 \times 10^9/\text{l}$]) UND
 - Klinisch relevante Symptomatik: Vorhandensein mindestens eines der folgenden Symptome (moderate oder schwere PNH-Symptome: rötlicher oder colafarbener Urin/Hämoglobinurie, Fatigue, Dysphagie, erektile Dysfunktion oder milde, moderate oder schwere PNH-Symptome: Abdominalschmerz, Brustkorbschmerz oder Dyspnoe)

Hinweis: Alle drei Kriterien müssen erfüllt sein. Wenn zwar die persistierende Anämie aber keine Retikulozytose oder keine klinisch relevante Symptomatik oder keines der beiden letztgenannten vorliegt, sind die Patienten von Subpopulation c umfasst und daher nicht Teil der Subpopulation b.

Subpopulation c

Definition: Erwachsene mit PNH, die nach Behandlung mit Eculizumab oder Ravulizumab für mindestens 3 Monate nach wie vor anämisch sind und bei denen keine klinisch relevante extravasale Hämolyse vorliegt

Operationalisierung:

- Diagnose der PNH mit Hämolyse und einem oder mehreren klinischen Symptomen in der Anamnese
- Vorbehandlung mit Eculizumab und/oder Vorbehandlung mit Ravulizumab für mindestens 3 Monate
- Aktuelles Vorliegen einer Anämie, aber **keiner** klinisch relevanten extravasalen Hämolyse:

- Persistierende Anämie ($\text{Hb} < 10 \text{ g/dl}$) UND
 - **Keine** Retikulozytose ODER
 - **Keine** klinisch relevante Symptomatik (moderate oder schwere PNH-Symptome: rötlicher oder colafarbener Urin/Hämoglobinurie, Fatigue, Dysphagie, erektile Dysfunktion oder milde, moderate oder schwere PNH-Symptome: Abdominalschmerz, Brustkorbschmerz oder Dyspnoe) ODER
 - **Weder** Retikulozytose **noch** klinisch relevante Symptomatik

Hinweis: Wenn sowohl Anämie als auch Retikulozytose als auch klinisch relevante Symptomatik vorliegen, sind die Patienten von Subpopulation b umfasst und daher nicht Teil der Subpopulation c.

Intervention

Gegenstand der Nutzenbewertung ist im vorliegenden Dossier die Monotherapie mit Iptacopan (Fabhalta®). Gemäß Fachinformation beträgt die empfohlene Dosierung zweimal täglich 200 mg oral (1).

Vergleichstherapie

Gemäß G-BA-Beratung wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet wie folgt getrennt für zwei Subpopulationen festgelegt (11):

- a) Erwachsene mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die eine hämolytische Anämie aufweisen und **nicht** vorbehandelt sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Iptacopan als Monotherapie:

- Eculizumab
- oder*
- Ravulizumab

- b) Erwachsene mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die nach wie vor eine hämolytische Anämie aufweisen und **vorbehandelt** sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Iptacopan als Monotherapie:

- Pegcetacoplan

oder

- Eculizumab + Danicopan

oder

- Ravulizumab + Danicopan

Basierend auf den Empfehlungen der Onkopedia Leitlinie „Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH)“ (6) und den Tragenden Gründen der Nutzenbewertung von Iptacopan (2024-07-01-D-1075) (12) ist das Anwendungsgebiet aus Sicht von Novartis – wie im Abschnitt „Population“ bereits detailliert dargelegt – in drei Subpopulationen zu unterteilen, da in diesen Subpopulationen gemäß Leitlinie jeweils andere Therapien möglich sind und empfohlen werden:

Aufteilung der Subpopulation b) des G-BA in

- Subpopulation b) **mit** klinisch relevanter extravasaler Hämolyse und
- Subpopulation c) **ohne** klinisch relevante extravasale Hämolyse

Zur Beantwortung der Fragestellung wird im vorliegenden Dossier aufgrund der vorhandenen Evidenz die Therapie mit einem Anti-C5-Antikörper (Eculizumab oder Ravulizumab) als zweckmäßige Vergleichstherapie zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Iptacopan in der **Subpopulation c** herangezogen (Tabelle 4-6).

Tabelle 4-6: Überblick über Subpopulationen im Anwendungsgebiet und dazugehörige zweckmäßige Vergleichstherapien nach Auffassung von Novartis

	Definition Subpopulation	Zweckmäßige Vergleichstherapie
Subpopulation a	Erwachsene mit PNH, die eine Hämolyse mit einem oder mehreren klinischen Symptomen haben (ohne Vorbehandlung)	Eculizumab oder Ravulizumab
Subpopulation b	Erwachsene mit PNH, die nach Behandlung mit Eculizumab oder Ravulizumab für mindestens 3 Monate nach wie vor anämisch sind <i>mit klinisch relevanter extravasaler Hämolyse</i>	Pegcetacoplan
Subpopulation c	Erwachsene mit PNH, die nach Behandlung mit Eculizumab oder Ravulizumab für mindestens 3 Monate nach wie vor anämisch sind und bei denen <u>keine</u> klinisch relevante extravasale Hämolyse vorliegt	Eculizumab oder Ravulizumab

Endpunkte

Laut G-BA zählen zu den patientenrelevanten Endpunkten *Mortalität*, *Morbidität*, *gesundheitsbezogene Lebensqualität* und *Nebenwirkungen*. Bezogen auf das vorliegende Anwendungsgebiet können dabei die folgenden Endpunkte berücksichtigt werden (13):

- *Mortalität*
 - Todesfälle gesamt

- *Morbidität*
 - Schmerzen
 - Fatigue
 - Dyspnoe
 - Dysphagie
 - Thrombosen
 - Abdominelle Beschwerden
 - Nierenfunktionsstörungen (in Abhängigkeit vom Schweregrad)
 - Pulmonale Hypertonie
 - Langfristige Vermeidung von Bluttransfusionen
 - Kardiovaskuläre Ereignisse (z. B. Schlaganfall, Herzinfarkt)
 - Hospitalisierung
- *Gesundheitsbezogene Lebensqualität*
 - Generisch (z. B. SF-36)
 - Krankheitsspezifisch
- *Nebenwirkungen*
 - Unerwünschte Ereignisse (UE)
 - Schwerwiegende UE (SUE)
 - Schwere UE
 - UE, die zum Studien-/Behandlungsabbruch führten

Im vorliegenden Dossier soll der Zusatznutzen von Iptacopan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie anhand von patientenrelevanten Endpunkten in den oben genannten Endpunktkategorien gezeigt werden. Die Endpunkte, die in der randomisierten kontrollierten Studie APPLY-PNH erhoben wurden, sind in Abschnitt 4.2.5.2.2 im Detail beschrieben.

Studientypen

Zur Beantwortung der Fragenstellung werden nur RCT (Evidenzstufe 1b) oder Meta-Analysen aus RCT (Evidenzstufe 1a) herangezogen.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

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

Für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens wurden Studien nach den folgenden Kriterien ein- bzw. ausgeschlossen:

Tabelle 4-7: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien

	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit PNH, die eine hämolytische Anämie aufweisen	andere Patientenpopulationen
Intervention	Iptacopan in einer zugelassenen Dosierung	andere Interventionen
Vergleichstherapie	Anti-C5-Antikörper (Eculizumab und Ravulizumab)	andere Vergleichstherapien
Endpunkte	patientenrelevante Endpunkte zu <i>Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Nebenwirkungen</i>	Studien ohne Ergebnisse zu mindestens einem der genannten relevanten Endpunkte
Studientypen	RCT, Meta-Analysen von RCT	andere Studientypen
Studiendauer	mindestens 6 Monate	weniger als 6 Monate
Dokumentationstyp	Vollpublikationen, Ergebnisse aus Studienregistern, wenn Synopsen oder Studienberichte verfügbar	Studien, für die weder eine Volltextpublikation noch ein Studienbericht oder ein ausführlicher Ergebnisbericht in einem Studienregister verfügbar sind oder für die noch keine Ergebnisse vorliegen, sowie Sekundärpublikation ohne neue Daten, Review, Comment, Konferenzabstrakt, Survey, Note, Editorial, Letter, Erratum, News Studienregistereinträge, die bereits im Rahmen der Studienregistersuche identifiziert wurden

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle

Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Um relevante Studien für den Vergleich von Iptacopan mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu identifizieren, wurden die Datenbanken EMBASE, MEDLINE und Cochrane Central Register of Clinical Trials durchsucht. Die Publikationssprache wurde nicht eingeschränkt. Die zeitlichen Angaben beziehen sich auf den maximal verfügbaren Zeitraum (MEDLINE ab 1946, EMBASE ab 1974, Cochrane Central Register of Clinical Trials ab 1991 bis einschließlich August 2025). Die Suche für die vorliegende Nutzenbewertung erfolgte am 18. September 2025.

Die Suchstrategien sind in Anhang 4-A dokumentiert.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

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

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

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

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

In folgenden öffentlichen Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken wurde nach klinischen Studien mit Iptacopan analog zur bibliografischen Recherche gesucht:

- [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: <http://apps.who.int/trialsearch/>),
- Clinical Trials Information System (CTIS, <https://euclinicaltrials.eu/>).

Bei den Recherchen wurden keine generellen Einschränkungen vorgenommen. Die Suchstrategien entsprechen den obigen Vorgaben und sind in Anhang 4-B dokumentiert.

In folgenden Datenbanken wurde nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien gesucht, die bereits anderweitig identifiziert wurden (z. B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche):

- Clinical-Data-Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>),
- Arzneimittelinformationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html>).

Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie erfolgte hier gemäß Vorgabe zu Abschnitt 4.2.3.3 nicht.

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.

Die Internetseite des G-BA (Dokumente zur frühen Nutzenbewertung) wurde nach Informationen zu RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff Iptacopan im relevanten Anwendungsgebiet durchsucht.

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

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

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

Die über die bibliografische Literaturrecherche und die Suche in Studienregistern identifizierten Studien wurden anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, ihres Abstracts von zwei Reviewern unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz für den Einschluss in die vorliegende Bewertung anhand der in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Kriterien beurteilt. Publikationen, die beide Reviewer als potenziell relevant erachteten, wurden anhand ihres Volltextes geprüft und bei Relevanz in das Dossier zur Nutzenbewertung eingeschlossen. Publikationen, die nur ein Reviewer als potenziell relevant einstufte, wurden von beiden Reviewern nochmals gesichtet und anschließend nach Diskussion und Volltextprüfung bei Relevanz in das Dossier zur Nutzenbewertung 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 im Dossier vorgelegten Nachweise wurde das Verzerrungspotenzial der eingeschlossenen Studie APPLY-PNH sowohl unter allgemeinen (endpunktübergreifenden) als auch endpunktspezifischen Aspekten beurteilt. Dazu wurden Studienbericht, Studienprotokoll und statistischer Analyseplan (SAP) sowie relevante Volltextpublikationen herangezogen. Die Vorgehensweise bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials richtete sich dabei nach den Hinweisen der Bewertungsbögen in Anhang 4-F. Die eingesetzte Methodik weicht somit nicht von der oben beschriebenen Methodik ab.

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

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

Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Die Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studie erfolgte anhand der durch das CONSORT-Statement vorgegebenen Standards. Ausführliche Informationen zu den Items 2b bis 14 wurden dem Studienbericht, dem Studienprotokoll und dem SAP sowie relevanten Volltextpublikationen entnommen und sind zusammen mit dem Patientenfluss gemäß CONSORT-Flow-Chart in Anhang 4-E dokumentiert.

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

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.

die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

4.2.5.2.1 Patientencharakteristika

In Abschnitt 4.3.1.2.1 sind die Patientencharakteristika der bewertungsrelevanten Subpopulation c der Studie APPLY-PNH dargestellt.

Die Beschreibung umfasst demografische Charakteristika wie Alter, Geschlecht und Abstammung der Patienten sowie Angaben zum Krankheitsverlauf. Dazu wurde die Dauer der Erkrankung beschrieben und Angaben zur Verabreichung von Transfusionen, bereits stattgehabten schweren unerwünschten vaskulären Ereignissen (Major Adverse Vascular Events, MAVE) und der Behandlung mit Anti-C5-Antikörpern in der Zeit vor Studienbeginn gemacht. Außerdem wurden krankheitsrelevante Blutwerte (Hämoglobin [Hb]-Wert, Laktatdehydrogenase [LDH]-Spiegel, Retikulozyten- und Thrombozytenzahl) sowie die PNH-Klongröße dokumentiert.

4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte

Nach den Vorgaben der AM-NutzenV sollen zum Nachweis des Zusatznutzens bzw. der Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens patientenrelevante Endpunkte herangezogen werden, die dazu geeignet sind, Aussagen zum patientenrelevanten therapeutischen Effekt einer Intervention, insbesondere hinsichtlich der „Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“, zu treffen (14). Als patientenrelevant werden dabei Effekte der Interventionen verstanden, die die Gefühle, die Wahrnehmung von Funktionen und Aktivitäten oder das Überleben des Patienten betreffen (15).

Alle im Dossier betrachteten Endpunkte sind etablierte patientenrelevante Endpunkte im Anwendungsgebiet.

Im vorliegenden Modul werden ausschließlich diejenigen Endpunkte der Studie APPLY-PNH dargestellt, die im vorangegangenen Bewertungsverfahren D-1075 von Iptacopan im vorliegenden Anwendungsgebiet durch den G-BA zur Nutzenbewertung herangezogen wurden. Eine Übersicht über die Endpunkte, die im vorliegenden Modul (ergänzend) dargestellt werden, findet sich in der nachfolgenden Tabelle 4-8.

Tabelle 4-8: Matrix der Endpunkte/Operationalisierungen in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunktkategorie	APPLY-PNH
Endpunkt	
Mortalität	
Gesamtmortalität ^a – binäre Analyse	●
Morbidität	
Transfusionsvermeidung, nur tatsächliche Transfusionen mit Symptomen – logistische Regression	●
Hb-Erhöhung bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung – logistische Regression	
Hb-Erhöhung um ≥ 2 g/dl bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung	●
Hb-Erhöhung auf ≥ 12 g/dl bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung	●
Krankheitssymptomatik	
Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 ^b – MMRM	●/Anhang
Fatigue	
FACIT-Fatigue – MMRM	●
PGI-S - MMRM	○
Gesundheitszustand	
EQ-5D-5L VAS- MMRM	●
Schwere unerwünschte vaskuläre Ereignisse (MAVE) – negatives Binomialmodell	●
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
Globalskala und Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 – MMRM	●
Nebenwirkungen (UE)	
Gesamtraten von UE – binäre Analyse	
UE	○
Schwere UE	●
SUE	●
Abbrüche wegen UE	●
UE, die eine Hospitalisierung oder deren Verlängerung erforderlich machten ^c	○
Spezifische UE^d – binäre Analyse	
UE nach SOC und PT ^e	○
●: Für die Nutzenbewertung herangezogen; ○: Ergänzend dargestellt; Anhang: ausschließlich im Anhang zu Modul 4 D dargestellt. a: Die Gesamtmortalität wurde in der Studie APPLY-PNH nicht als gesonderter Endpunkt erhoben. Während der Studie aufgetretene Todesfälle wurden jedoch im Rahmen der Sicherheitsanalyse erfasst und für die Nutzenbewertung in der Endpunktkategorie <i>Mortalität</i> ausgewertet. b: Die Symptomskala „Übelkeit/Erbrechen“ sowie die Symptome „Appetitlosigkeit“, Obstipation“ und „Diarrhoe“ werden aufgrund unklarer Patientenrelevanz im Anhang zu diesem Modul dargestellt. c: Während der Studie aufgetretene Hospitalisierungen wurden im Rahmen der Sicherheitsauswertung erhoben und dementsprechend unter dem Abschnitt „Nebenwirkungen“ als ergänzende Analyse dargestellt. d: Basierend auf den Auswertungen auf Ebene von SOC und PT können potenziell relevante spezifische UE für die Nutzenbewertung herangezogen werden. Auf die Auswahl spezifischer UE für die Nutzenbewertung wurde im vorliegenden	

Dossier jedoch verzichtet, da sich aus den dargestellten Analysen keine relevanten Unterschiede zwischen den Studienarmen ergaben (siehe Abschnitt 4.2.5.2.2).

e: Dargestellt werden Auswertungen nach SOC und PT für UE jeglichen Schweregrads, die bei $\geq 10\%$ der Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten waren, sowie für schwere UE und SUE, die bei $\geq 5\%$ der Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind.

EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D-5L: European Quality of Life-5 Dimensions; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; Hb: Hämoglobin; MAVE: Major Adverse Vascular Event; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; PNH: paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

Endpunkte, die in der für die Bewertung relevanten Studie APPLY-PNH erhoben, jedoch im Bewertungsverfahren D-1075 von Iptacopan im vorliegenden Anwendungsgebiet durch den G-BA nicht zur Nutzenbewertung herangezogen wurden, werden im vorliegenden Dossier ausschließlich im Anhang zu Modul 4 D dargestellt. Ebenso werden einzelne Operationalisierungen, die im vorangegangenen Bewertungsverfahren nicht akzeptiert wurden, ebenfalls ausschließlich im Anhang gezeigt. **Dies betrifft vor allem die Endpunkte „Durchbruchhämolyse“ und „Retikulozytenzahl“ sowie die Symptomskala „Übelkeit/Erbrechen“ und die Symptome „Appetitlosigkeit“, „Obstipation“ und „Diarrhoe“ des EORTC QLQ-C30 (eine detaillierte Erläuterung ist jeweils bei der Beschreibung der Endpunkte weiter unten in diesem Abschnitt eingefügt), aber auch einzelne zusätzliche Operationalisierungen zu im Modul dargestellten Endpunkten (siehe Tabelle 4-9).**

Tabelle 4-9: Matrix der im Anhang dargestellten Endpunkte/Operationalisierungen in der eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunktkategorie Endpunkt	Tabelle im Anhang zu Modul 4 D
Morbidität	
Transfusionsvermeidung – logistische Regression, weitere Zeitpunkte und Definitionen	enthalten in Tabelle 2-3.1
Transfusionsvermeidung – nicht adjustierte Analyse	Tabelle 2-3.2 gesamt
Transfusionen – jegliche Operationalisierungen	Tabellen 2-4.1 – 2-4.3 gesamt
Hb-Wert ≥ 8 g/dL – jegliche Operationalisierungen	Tabelle 2-1 gesamt
Krankheitssymptomatik	
Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 ^a –Responderanalysen	Tabelle 3-2.3 gesamt
Fatigue	
FACIT-Fatigue –Responderanalysen	Tabelle 3-1.3 gesamt
PGI-S –Responderanalysen	Tabelle 3-5.3 gesamt
Gesundheitszustand	
EQ-5D-5L VAS - Responderanalysen	Tabelle 3-4.3 gesamt
Durchbruchhämolyse – jegliche Operationalisierungen	Tabelle 2-6 gesamt
Retikulozytenzahl – jegliche Operationalisierungen	Tabellen 2-2.1 und 2-2.2 gesamt

Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
Globalskala und Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 – Responderanalysen	Tabelle 3-3.3 gesamt
a: Die Symptomskala „Übelkeit/Erbrechen“ sowie die Symptome „Appetitlosigkeit“, Obstipation“ und „Diarrhoe“ werden aufgrund unklarer Patientenrelevanz im Anhang zu diesem Modul dargestellt. EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D-5L: European Quality of Life-5 Dimensions; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; Hb: Hämoglobin; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; PNH: paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie; VAS: visuelle Analogskala	

Im Einzelnen stellt sich die Patientenrelevanz der für die vorliegende Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens gewählten Endpunkte wie folgt dar:

Gesamtmortalität

Die Gesamtmortalität wurde in der Studie APPLY-PNH nicht als gesonderter Endpunkt erhoben (16, 17). Während der Studie aufgetretene Todesfälle wurden jedoch im Rahmen der Sicherheitsanalyse erfasst und – gemäß der Bewertungspraxis von IQWiG und G-BA (18-21) – für die Nutzenbewertung in der Endpunktkategorie *Mortalität* ausgewertet.

Die Validität des Endpunktes Gesamtmortalität ist durch die eindeutige Definition des gemessenen Ereignisses und die Unabhängigkeit von subjektiven Einflussfaktoren gegeben.

Transfusionsvermeidung

Die PNH ist durch eine chronisch verlaufende Hämolyse charakterisiert, die zu einer lebensbedrohlichen Anämie führen kann. Zur supportiven Therapie der PNH zählt deshalb die EK-Transfusion (6). Transfusionen sind jedoch mit potenziell gravierenden Risiken verbunden z. B. aufgrund allergischer oder hämolytischer Transfusionsreaktionen, transfusionsassoziiierter Volumenüberladung, transfusionsassoziiierter akuter Lungeninsuffizienz bzw. Übertragung von Infektionskrankheiten (22-24). Die genannten Komplikationen gehen wiederum mit oft schwerwiegenden Symptomen einher und können sogar zum Tod des Patienten führen (24). Bei chronischem Transfusionsbedarf besteht außerdem das Risiko einer sekundären Eisenüberladung (Hämosiderose), die zu einer progressiven Organschädigung führen kann (25). Eine Übersicht über häufige akute Transfusionskomplikationen und deren Symptome ist in der nachfolgenden Tabelle 4-10 dargestellt.

Tabelle 4-10: Übersicht über häufige akute Transfusionskomplikationen und deren Symptome

Komplikation	Symptome
Akute allergische/anaphylaktische Transfusionsreaktion	<u>Grad I/II:</u> Hautausschlag, Juckreiz, Hitzewallung mit Hautrötung, Urtikaria, Angioödem, Nausea, Krämpfe, Dyspnoe, Arrhythmie, Abfall des systolischen Blutdruckes, Tachykardie <u>Grad III/IV:</u> Erbrechen, Defäkation, Bronchospasmus, Zyanose, Larynxödem, Schock, Atemstillstand, Kreislaufstillstand
Febrile nicht-hämolytische Transfusionsreaktion	Fieber, Schüttelfrost, Krämpfe
Hämolytische Transfusionsreaktion	Fieber mit anderen Symptomen (Atemnot, Hypotension, Tachykardie, Schmerzen in der Nierengegend)
Transfusionsassoziierte Volumenüberladung	Atemnot, Tachykardie, Hypertonie, Lungenödem
Transfusionsassoziierte akute Lungeninsuffizienz	Akut einsetzende Atemnot, Hypoxämie, Lungeninfiltrate
Quellen: Bundesärztekammer, 2020 (26), Paul-Ehrlich-Institut, 2021 (24), Ring et al., 2021 (27)	

Darüber hinaus stellen Transfusionen belastende Eingriffe für die Patienten dar, die unter anderem aufgrund der häufigen Arzttermine zu Einschränkungen der Lebensqualität führen (28). Umgekehrt zeigt eine Health-Utility-Studie an 47 Patienten mit myelodysplastischem Syndrom, dass die Unabhängigkeit von Transfusionen mit einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität einhergeht und die Patienten der Transfusionsfreiheit einen hohen Stellenwert beimessen (29). Vorteilhafte Effekte der Transfusionsvermeidung im Hinblick auf die Lebensqualität wurden ebenfalls in einer Studie an 30 Patienten mit schwerer aplastischer Anämie berichtet (28).

Die Vermeidung von Transfusionen ist somit mit einer Vermeidung von Belastungen und potenziell lebensbedrohlichen Folgekomplikationen gleichzusetzen. Da Transfusionen in der Regel aufgrund von Symptomen verabreicht werden, bedeutet die Freiheit von Transfusionen außerdem das Ausbleiben entsprechender Symptome. Der Endpunkt „Transfusionsvermeidung“ ist deshalb von unmittelbarer Patientenrelevanz. Tatsächlich haben IQWiG und G-BA die Vermeidung von Transfusionen im vorliegenden Indikationsgebiet als patientenrelevant beurteilt (30-32) und die Transfusionsvermeidung über 6 Monate als Endpunkt für die Nutzenbewertung von Ravulizumab herangezogen (31, 32). In den für die Nutzenbewertung von Ravulizumab herangezogenen Studien 301 und 302 war die Transfusionsvermeidung definiert als der Anteil der Patienten, die im betrachteten Zeitraum keine Transfusion nach den im Studienprotokoll spezifizierten Richtlinien benötigten. Eine EK-Transfusion sollte verabreicht werden, wenn ein Patient einen Hb-Wert von ≤ 7 g/dl aufwies oder ein Hb-Wert ≤ 9 g/dl vorlag und gleichzeitig Anzeichen oder Symptome eines Schweregrads bestanden, der eine Transfusion rechtfertigte. Patienten, die die genannten Transfusionskriterien erfüllten, wurden in die Gruppe der Patienten ohne Transfusionsvermeidung (Non-Responder) gezählt, unabhängig davon, ob sie eine Transfusion erhalten hatten oder nicht (31, 32). In der Studie APPLY-

PNH wurde die Operationalisierung des Endpunkts Transfusionsvermeidung analog zum Vorgehen in der Ravulizumab-Nutzenbewertung umgesetzt, wie im Folgenden detailliert beschrieben wird.

Das Vorgehen zur Verabreichung von Transfusionen in der APPLY-PNH-Studie folgt klaren prädefinierten Kriterien, die weitgehend mit den Empfehlungen der Querschnittsleitlinie der Bundesärztekammer zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten übereinstimmen (26). Die Validität der Endpunkterhebung ist deshalb gegeben.

Die Transfusionsvermeidung war in der Studie APPLY-PNH definiert als der Anteil der Patienten, die zwischen Tag 14 und Tag 168 der randomisierten Studienphase keine EK-Transfusion erhielten bzw. keines der im Studienprotokoll spezifizierten Transfusionskriterien erfüllten (16). Nach diesen sollte eine Transfusion verabreicht werden, wenn ein Hb-Wert von ≤ 9 g/dl vorlag und gleichzeitig klinische Anzeichen oder Symptome bestanden, die so schwerwiegend waren, dass sie eine Transfusion rechtfertigten. Im Studienprotokoll waren dabei die folgenden typischen Symptome gelistet: schwere oder sich verschlechternde Fatigue, schwere oder sich verschlechternde Dyspnoe, Palpitationen, Angina pectoris oder eine Veränderung des mentalen Zustands (z. B. Ohnmacht, Benommenheit, Verwirrtheit, Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke). Patienten mit einem Hb-Wert von ≤ 7 g/dl sollten unabhängig vom Vorliegen klinischer Anzeichen oder Symptome eine Transfusion erhalten. Patienten, die eines der genannten Transfusionskriterien erfüllten, wurden in die Gruppe der Patienten ohne Transfusionsvermeidung (Non-Responder) gezählt, unabhängig davon, ob sie tatsächlich eine Transfusion erhielten oder nicht.

Diese präspezifizierte Analyse der Transfusionsvermeidung zwischen Woche 2 und Woche 24 wurde im Orphan-Verfahren zu Iptacopan im vorliegenden Anwendungsgebiet vom G-BA „aufgrund der Einschränkung in der Operationalisierung als nicht patientenrelevant bewertet“ und nur ergänzend dargestellt (33). Diese Bewertung ergab sich gemäß G-BA vor allem aufgrund des Analysezeitraums (Analysen ab Tag 1 sowie längerfristige Analysen werden bevorzugt) und der angewandten Transfusionskriterien.

Für das vorliegende Dossier wird – um diese Anmerkungen des G-BA umzusetzen – neben der Vermeidung ausschließlich tatsächlicher Transfusionen mit Symptomen zwischen Tag 1 und Tag 168 außerdem die Vermeidung ausschließlich tatsächlicher Transfusionen mit Symptomen zwischen Tag 1 und Tag 336 im Sinne einer Langzeitbetrachtung ausgewertet (logistische Regression mit marginalen Responderanteilen) und im vorliegenden Modul dargestellt. Um ein vollständiges Bild zur Transfusionsvermeidung in der Studie APPLY-PNH zu erhalten, wurden für die vorliegende Nutzenbewertung insgesamt die folgenden Operationalisierungen des Endpunkts „Transfusionsvermeidung“ umgesetzt und wie folgt präsentiert (siehe Tabelle 4-11).

Tabelle 4-11: Endpunkt „Transfusionsvermeidung“ – Überblick über Operationalisierungen und deren Darstellung

Operationalisierung Transfusionsvermeidung					Darstellung
Analysezeitraum		Kriterien			Modul 4 D / Anhang
Beginn	Ende	nur tatsächliche Transfusionen	nur symptomatische Transfusionen	Definition gemäß Studienprotokoll ^a	
Tag 1	Tag 168	ja	ja	nein	Modul 4 D
Tag 1	Tag 336	ja	ja	nein	Modul 4 D
Tag 1	Tag 168	ja	nein	nein	Anhang
Tag 1	Tag 336	ja	nein	nein	Anhang
Tag 14	Tag 168	ja	nein	nein	Anhang
Tag 14	Tag 336	ja	nein	nein	Anhang
<i>Tag 14</i>	<i>Tag 168</i>	<i>nein</i>	<i>nein</i>	<i>ja</i>	<i>Anhang</i>
<i>Tag 14</i>	<i>Tag 336</i>	<i>nein</i>	<i>nein</i>	<i>ja</i>	<i>Anhang</i>
Tag 1	Tag 168	nein	nein	ja	Anhang
Tag 14	Tag 168	ja und/oder Hb ≤ 9 g/dl	ja	nein	Anhang
a: „Definition gemäß Studienprotokoll“ bedeutet, dass Patienten, die eines der im Protokoll genannten Transfusionskriterien erfüllten als Non-Responder gezählt wurden, unabhängig davon, ob sie tatsächlich eine Transfusion erhielten oder nicht. Die kursiv gedruckten Operationalisierungen sind die gemäß Studienprotokoll präspezifizierten Operationalisierungen des Endpunkts „Transfusionsvermeidung“.					

Hb-Erhöhung bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung

Die Hb-Erhöhung bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung wurde in der APPLY-PNH-Studie über zwei Operationalisierungen abgebildet: Den Anteil der Patienten mit Hb-Erhöhung um ≥ 2 g/dl sowie den Anteil der Patienten mit Hb-Erhöhung auf ≥ 12 g/dl (bei mindestens 3 von 4 Erhebungen zwischen Tag 126 und Tag 168), jeweils bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung zwischen Tag 14 und Tag 168.

Wie bereits im vorangegangenen Abschnitt diskutiert, stellt die Transfusionsvermeidung einen patientenrelevanten Endpunkt dar. Die Operationalisierung der Hb-Erhöhung schließt zusätzlich die Besserung der Anämie, eines der zentralen Charakteristika der PNH, ein (6). Die Symptome einer Anämie reichen von kalter Haut, Benommenheit, Atemnot, Herzklopfen und Fatigue bis zu Lungenödemen, Herzversagen, Depression sowie starken Einschränkungen kognitiver Funktionen, weshalb eine Anämie die Lebensqualität erheblich beeinträchtigen kann (34). Dementsprechend ist die Hämoglobin-Stabilisierung und die damit einhergehende Besserung der Anämie ein wichtiger Parameter des Therapieansprechens auf Komplementinhibitoren (6, 8). Auch die Entscheidung für oder gegen eine EK-Transfusion basiert u. a. auf dem Hb-Wert (26). Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist neben der Transfusionsvermeidung somit auch die Hb-Erhöhung therapie- und folglich patientenrelevant. Dabei stellt eine Erhöhung des Hb-

Werts um ≥ 2 g/dl eine klinisch relevante Verbesserung dar, die andernfalls durch die Transfusion von ca. zwei EK-Einheiten erreicht werden kann (26). Eine Erhöhung des Hb-Werts auf ≥ 12 g/dl entspricht einer Normalisierung des Hb-Werts und ist ein zentrales Therapieziel im vorliegenden Anwendungsgebiet (6, 8).

Für beide Operationalisierungen ist neben der Hb-Erhöhung die Transfusionsvermeidung integraler Bestandteil der Endpunktdefinition, d. h. Patienten mit Notwendigkeit zur Transfusion wurden jeweils als Non-Responder gewertet. Dies ist sowohl methodisch als auch inhaltlich sinnvoll. So bewirken EK-Transfusionen unabhängig von der eingesetzten Studienmedikation eine Erhöhung des Hb-Werts und würden deshalb – bei isolierter Betrachtung der Hb-Erhöhung – als interkurrente Ereignisse die Interpretation des Endpunktes beeinflussen. Durch die Integration in die Endpunktdefinition wird die Durchführung von EK-Transfusionen im Sinne einer „Composite“-Strategie gehandhabt (35). Darüber hinaus wird durch diese Vorgehensweise der Tatsache Rechnung getragen, dass EK-Transfusionen nur bei fehlender Hb-Stabilisierung erfolgen und deshalb als Therapieversagen für die Zielgröße „Hb-Erhöhung“ zu werten sind.

Die Endpunkterhebung beruht für alle Operationalisierungen auf klar definierten, objektiven Kriterien und ist deshalb als valide anzusehen.

Fatigue, Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand

Symptome sind die von den Patienten wahrgenommenen Krankheitszeichen. Die Symptome der Erkrankung stellen für die Patienten eine Krankheitslast dar und bedeuten sowohl eine Verschlechterung des Gesundheitszustandes als auch eine Beeinträchtigung der Alltagsfunktion und der Lebensqualität. Die Krankheitssymptomatik ist folglich ein patientenrelevanter Endpunkt. Die Messung der Krankheitssymptomatik bzw. des Gesundheitszustandes erfolgte im Rahmen der für die Bewertung relevanten Studie APPLY-PNH über die folgenden patientenberichteten Endpunkte, die in dieser vorgegebenen Reihenfolge erhoben wurden:

1. FACIT (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy)-Fatigue
2. PGI-S (Patient Global Impression of Severity)
3. EORTC QLQ C30 (European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Core 30)
4. EQ-5D-5L

FACIT-Fatigue

Eine stark ausgeprägte und andauernde Fatigue (Erschöpfung) ist eines der zentralen Symptome der PNH (36-38). Die Erhebung von Fatigue erfolgte mit Hilfe des FACIT-Fatigue-Fragebogens (Version 4), der speziell zur Messung der Fatigue bei Patienten mit chronischen Erkrankungen entwickelt wurde (39, 40). Das Instrument besteht aus 13 Items, mit denen das Ausmaß der Fatigue und die hierdurch bedingte Beeinträchtigung alltäglicher Aktivitäten und Funktionen in den letzten 7 Tagen selbstberichtet erhoben werden. Die einzelnen Items werden dabei auf einer 5-Punkte-Likert-Skala beantwortet (0 = überhaupt nicht; 4 = sehr). Durch Berechnung des Mittelwerts der vorhandenen Antworten und Multiplikation mit 13 wird der FACIT-

Fatigue-Score berechnet. Dieser kann demnach Werte zwischen 0 und 52 annehmen, wobei höhere Werte geringere Beschwerden anzeigen.

Die Validität des FACIT-Fatigue-Fragebogens wurde bei Patienten mit verschiedenen chronischen Erkrankungen, unter anderem Patienten mit Eisenmangelanämie, untersucht und bestätigt (40-44). Eine Querschnittsuntersuchung an 29 PNH-Patienten zeigt zudem, dass der Fragebogen das Ausmaß der PNH-bedingten Fatigue adäquat abbildet, und stützt somit die Relevanz des Instruments in dieser Population (45). Cella und Kollegen beschreiben außerdem die Ableitung einer klinisch relevanten Differenz (*minimal important difference*, MID) bei PNH-Patienten durch den Fragebogen (46). Dementsprechend stellt der G-BA in der Niederschrift zum Beratungsgespräch fest, dass der FACIT-Fatigue dazu geeignet ist, das Symptom „Fatigue“ in der hier vorliegenden Indikation zu erfassen (13). Darüber hinaus wurde der Fragebogen von IQWiG und G-BA als validiertes Instrument zur Abbildung der Fatigue für die Nutzenbewertungen von Ravulizumab und Pegcetacoplan bei Patienten mit PNH herangezogen (30-32, 47).

In den Studienunterlagen der APPLY-PNH-Studie waren für den FACIT-Fatigue sowohl Auswertungen basierend auf adjustierten Mittelwertdifferenzen sowie Responderanalysen zum Anteil der Patienten mit Verbesserung gegenüber Baseline geplant (16, 48).

Im vorliegenden Dossier wird eine Auswertung der Änderung gegenüber Baseline auf Basis von adjustierten Mittelwertdifferenzen mit Hilfe einer MMRM (mixed model with repeated measures)-Analyse vorgelegt, sowohl für die verschiedenen Erhebungszeitpunkte als auch basierend auf dem Mittelwert der Visiten zwischen Tag 126 und Tag 168. Eine grafische Darstellung der Veränderung der Werte im Studienverlauf wird ebenfalls dargestellt. Ergänzend wird eine Responderanalyse im Anhang zu Modul 4 D präsentiert.

EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen)

Krankheitssymptome und gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden mit Hilfe des EORTC QLQ-C30-Fragebogens (Version 3) erhoben (16, 49). Dieser besteht aus einer Globalskala (allgemeiner Gesundheitszustand / Lebensqualität) und fünf Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion), über die die wichtigsten Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben werden, sowie Symptomskalen zur Erfassung der Symptome Fatigue, Dyspnoe, Schmerzen, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Übelkeit / Erbrechen, Obstipation und Diarrhö (50). Das ebenfalls enthaltene Item „Finanzielle Schwierigkeiten“ wird im Rahmen der frühen Nutzenbewertung generell nicht als relevant betrachtet, da finanzielle Schwierigkeiten u. a. von lokalen Gegebenheiten der Patientenversorgung und des Lebensstandards abhängen und die Übertragbarkeit auf Deutschland nach Einschätzung des IQWiG nicht als gewährleistet angesehen werden kann (51-54). Der Bezugszeitraum der 30 Items des Instruments ist jeweils die vergangene Woche. Die einzelnen Items werden auf einer Skala von 1 bis 4 bewertet (bzw. 1 bis 7 für die Fragen der Globalskala), die nach den Vorgaben des Benutzerhandbuchs zur Auswertung in eine Skala von 0 bis 100 transformiert wird (55). Für die Globalskala sowie die Funktionsskalen sind dabei höhere Werte mit einer besseren Lebensqualität, bei den Symptomskalen mit

einer stärker ausgeprägten Symptomatik gleichzusetzen. Die einzelnen Skalen des Fragebogens werden separat ausgewertet. Gemäß der Vorgehensweise des IQWiG sowie der Bewertungspraxis des G-BA werden die Globalskala und die Funktionsskalen zur Erfassung der Lebensqualität herangezogen (siehe auch Abschnitt zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität), während die Symptomskalen der Messung der Krankheitssymptomatik dienen (54, 56).

Der EORTC QLQ-C30 ist spezifisch für die Erfassung patientenberichteter Zielgrößen von Krebspatienten entwickelt und validiert (50, 57, 58). Mit Fatigue, Dyspnoe und Schmerzen werden über das Instrument jedoch auch charakteristische Symptome der PNH abgefragt (6, 59, 60). Eine Studie an 29 PNH-Patienten kommt zu dem Ergebnis, dass das Instrument grundsätzlich auch dazu geeignet ist, Daten zu Symptomatik und Lebensqualität für Patienten mit PNH zu erheben (45). Darüber hinaus ist der EORTC QLQ-C30 neben dem FACIT-Fatigue in klinischen Studien im Anwendungsgebiet der PNH das Standardinstrument zur Erfassung patientenberichteter Zielgrößen (61-66) und wird derzeit auch im Rahmen eines großen internationalen PNH-Registers eingesetzt (59, 60). Der Fragebogen ist somit für die Erhebung der Krankheitssymptomatik im vorliegenden Indikationsgebiet geeignet. Entsprechend haben IQWiG und G-BA den EORTC QLQ-C30 bereits für die Nutzenbewertung in anderen hämatologischen Indikationen zur Erhebung von Krankheitssymptomatik und gesundheitsbezogener Lebensqualität herangezogen (67-70). Im Rahmen des Orphan-Verfahrens zu Iptacopan im vorliegenden Anwendungsgebiet (Vorgangsnummer: 2024-07-01-D-1075) wurden die Symptomskala „Übelkeit und Erbrechen“ sowie die Symptome „Appetitverlust“, „Obstipation“ und „Diarrhö“ für die Kategorie der *Morbidität* in der Nutzenbewertung aufgrund unklarer Patientenrelevanz und Validität durch den G-BA ergänzend dargestellt und nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen (33). Entsprechend werden im vorliegenden Dossier ausschließlich die Symptomskalen „Fatigue“ und „Schmerz“ sowie die Symptome „Dyspnoe“ und „Schlaflosigkeit“ dargestellt. Die übrigen Skalen werden ergänzend im Anhang zu Modul 4 D berichtet.

Analog zur Analyse des Fragebogens FACIT-Fatigue wird im vorliegenden Dossier für den EORTC QLQ-C30 eine Auswertung der Änderung gegenüber Baseline auf Basis von adjustierten Mittelwertdifferenzen mit Hilfe einer MMRM-Analyse vorgelegt, sowohl für die verschiedenen Erhebungszeitpunkte als auch basierend auf dem Mittelwert der Visiten zwischen Tag 126 und Tag 168. Eine grafische Darstellung der Veränderung der Werte im Studienverlauf wird ebenfalls dargestellt. Ergänzend wird eine Responderanalyse im Anhang zu Modul 4 D präsentiert.

Fatigue mittels PGI-S (ergänzend dargestellt)

Der PGI-S ist ein patientenberichtetes 1-Item-Messinstrument zur Erfassung des wahrgenommenen Schweregrads eines in Abhängigkeit von der Grunderkrankung wählbaren Symptoms bzw. Symptomkomplexes (71). In der APPLY-PNH-Studie wurde mit Hilfe des Fragebogens der Schweregrad der Fatigue während der letzten 7 Tage auf einer 5-Punkte-Likert-Skala von 0 (keine Symptome) bis 4 (sehr schwere Symptome) erfasst (48). Der PGI-S kommt regelhaft in Zulassungsstudien in verschiedensten Anwendungsgebieten zum Einsatz (72). Auch IQWiG und G-BA haben den Fragebogen als geeignetes Instrument für die Nutzenbewertung in unter-

schiedlichen Indikationen, u. a. zur Bewertung des Schweregrads von Fatigue, eingestuft (54, 56, 73-77).

Das Symptom „Fatigue“ wird in der APPLY-PNH-Studie bereits über die FACIT-Fatigue-Skala erhoben. Um eine Doppelerfassung zu vermeiden, wurden die Ergebnisse des PGI-S nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen, sondern lediglich ergänzend dargestellt. Die FACIT-Fatigue-Skala ist aufgrund der umfassenderen Abbildung der Fatigue und ihrer Auswirkungen auf den Alltag der Patienten besser dazu geeignet, Änderungen bei der Fatigue für die Nutzenbewertung zu erfassen. Darüber hinaus ist der FACIT-Fatigue im Studienprotokoll als sekundärer Endpunkt definiert, während der PGI-S lediglich explorativer Endpunkt der Studie ist. Diese Unterscheidung spiegelt sich auch im Studien-SAP wider, der für den FACIT-Fatigue umfangreiche vergleichende Analysen, für den PGI-S jedoch lediglich eine deskriptive Auswertung vorsieht.

Analog zur Vorgehensweise beim Fragebogen FACIT-Fatigue sowie EORTC QLQ-C30 wird im vorliegenden Dossier für den PGI-S eine Auswertung der Änderung gegenüber Baseline auf Basis von adjustierten Mittelwertdifferenzen mit Hilfe einer MMRM-Analyse vorgelegt, sowohl für die verschiedenen Erhebungszeitpunkte als auch basierend auf dem Mittelwert der Visiten zwischen Tag 126 und Tag 168. Eine grafische Darstellung der Veränderung der Werte im Studienverlauf wird ebenfalls dargestellt. Ergänzend wird eine Responderanalyse im Anhang zu Modul 4 D präsentiert.

Gesundheitszustand

Der aktuelle Gesundheitszustand ist für den Patienten direkt erfahrbar und deshalb ein Endpunkt mit unmittelbarer Patientenrelevanz. Die Erhebung des Gesundheitszustandes erfolgte in der APPLY-PNH-Studie mit Hilfe des EQ-5D-5L, einem indikationsübergreifenden Instrument, das fünf Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Beweglichkeit / Mobilität, Fähigkeit zur Selbstversorgung, alltägliche Tätigkeiten, Schmerzen/körperliche Beschwerden, Angst/Niedergeschlagenheit) erfasst und zusätzlich eine visuelle Analogskala (VAS) zur Selbstbewertung des aktuellen Gesundheitszustandes enthält (78). Die fünf Dimensionen weisen jeweils drei Antwortmöglichkeiten (keine, mäßige und extreme Probleme) auf, deren Kombination 243 mögliche Gesundheitszustände abbildet, die mit Hilfe einer von einer repräsentativen Bevölkerungsstichprobe nach dem Time-trade-off-Ansatz vorgenommenen präferenzbasierten Bewertung in einen Lebensqualitätsindex transformiert werden (79). Da die Bewertung somit nicht durch den Patienten selbst, sondern durch Dritte vorgenommen wird (80), schließt das IQWiG den Indexwert im Allgemeinen nicht in die Nutzenbewertung ein (81-83), weshalb auch im vorliegenden Fall davon abgesehen wurde.

Die visuelle Analogskala des EQ-5D-5L erfasst den aktuellen durch den Patienten bewerteten Gesundheitszustand auf einer Thermometerskala von 0 bis 100, wobei höhere Werte mit einem besseren Zustand bzw. einem besseren Befinden des Patienten gleichzusetzen sind. Als validiertes Erhebungsinstrument wird sie regelmäßig zur Erfassung patientenberichteter Zielgrößen in verschiedensten Indikationen eingesetzt (78). Dementsprechend stellen auch IQWiG und G-BA fest, dass die EQ-5D-5L VAS grundsätzlich valide ist, und ziehen sie für die Nutzenbe-

wertung in unterschiedlichen Anwendungsgebieten heran. Das Instrument wird dabei im Allgemeinen der Morbidität zugeordnet (54, 56, 73-77).

Im vorliegenden Dossier wird eine Auswertung der Änderung gegenüber Baseline auf Basis von adjustierten Mittelwertdifferenzen mit Hilfe einer MMRM-Analyse vorgelegt, sowohl für die verschiedenen Erhebungszeitpunkte als auch basierend auf dem Mittelwert der Visiten zwischen Tag 126 und Tag 168. Eine grafische Darstellung der Veränderung der Werte im Studienverlauf wird ebenfalls dargestellt. Ergänzend wird eine Responderanalyse im Anhang zu Modul 4 D präsentiert.

Schwere unerwünschte vaskuläre Ereignisse (MAVE)

MAVE waren in der Studie APPLY-PNH *a priori* als eines der folgenden Ereignisse definiert (16): Akuter peripherer Gefäßverschluss, Amputation (nicht traumatisch, nicht diabetisch), zerebraler Arterienverschluss / Schlaganfall, zerebraler Venenverschluss, dermale Thrombose, Gangrän (nicht traumatisch, nicht diabetisch), Lebervenen- / Pfortaderthrombose (Budd-Chiari-Syndrom), mesenteriale / viszerale arterielle Thrombose oder Infarkt, mesenteriale / viszerale Venenthrombose oder -infarkt, Myokardinfarkt, Lungenembolie, Nierenarterienthrombose, Nierenvenenthrombose, Thrombophlebitis / tiefe Venenthrombose, transitorische ischämische Attacke, instabile Angina pectoris und andere.

MAVE sind schwerwiegende Komplikationen der PNH (6, 84, 85) und damit in höchstem Maße patientenrelevant. Dies entspricht der Einschätzung von IQWiG und G-BA bei den Nutzenbewertungen von Ravulizumab und Pegcetacoplan im Anwendungsgebiet „PNH“ (30-32). Auch in der Niederschrift zum Beratungsgespräch hat der G-BA die Patientenrelevanz von MAVE bekräftigt (13).

Der Endpunkt beruht auf klaren *a priori* definierten Ereignissen. Die Validität der Endpunkterhebung ist deshalb gegeben. Um nicht nur das Auftreten, sondern auch die Häufigkeit von MAVE zu berücksichtigen, wurde für die Nutzenbewertung die prädefinierte Operationalisierung der Rate an MAVE im Zeitraum von Tag 1 bis Tag 168 herangezogen.

Durchbruchhämolyse (ausschließlich im Anhang dargestellt)

Entsprechend der Definition der European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) (8) war eine klinisch relevante Durchbruchhämolyse in der Studie APPLY-PNH definiert als

- LDH-Wert $> 1,5 \times \text{ULN}$ sowie Erhöhung des LDH-Werts im Vergleich zu den letzten beiden Messungen UND
- Vorliegen eines klinischen Kriteriums, d. h.
 - massive Hämoglobinurie, Schmerzkrise, Dysphagie oder andere klinische Anzeichen oder Symptome in Verbindung mit der PNH ODER
 - Absinken des Hb-Werts um $\geq 2 \text{ g/dl}$ im Vergleich zur vorherigen Messung oder einer Messung innerhalb der letzten 15 Tage.

Bei PNH-Patienten unter der Behandlung mit Komplementinhibitoren reflektieren Durchbruchhämolysen den zeitweiligen Verlust der Krankheitskontrolle (86). Verursacht werden sie durch eine Reduktion der Komplementinhibition entweder durch reduzierte Wirkstoffspiegel, die typischerweise am Ende des Dosisintervalls auftreten, oder komplementverstärkende Faktoren wie z. B. das Vorliegen einer Infektion oder Schwangerschaft (8).

Durchbruchhämolysen können mit schwerwiegenden Komplikationen wie Thrombosen, Nierenversagen oder einem lebensbedrohlichen Hämoglobinabfall verbunden sein (6, 10). Um die Durchbruchhämolyse schnell erfassen und behandeln zu können, ist nach Empfehlung der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) für betroffene Patienten deshalb eine rasche und rechtzeitige ärztliche Vorstellung wichtig (6). Unabhängig vom Vorliegen klinischer Symptome hat eine Durchbruchhämolyse in der klinischen Versorgung somit direkte und unmittelbare Konsequenzen für den Patienten, die als therapie- und patientenrelevant zu betrachten sind. Neben therapeutischen Maßnahmen zur Behandlung der Durchbruchhämolyse zählen hierzu zusätzliche Kontrolluntersuchungen in kurzen Zeitabständen sowie ggf. präventive Maßnahmen wie eine adaptierte Antikoagulation oder die Anpassung des derzeitigen Therapieregimes (6). Solche therapeutischen Konsequenzen sind auch dann patienten- und bewertungsrelevant, wenn sie auf Basis eines nicht direkt spürbaren Ereignisses getroffen werden. Tatsächlich hat der G-BA mit eben dieser Begründung die Patientenrelevanz der Grad-3/4-Neutropenie festgestellt (87). Auch wenn diese nicht *per se* symptomatisch sei, so habe sie doch unmittelbare Konsequenzen für den Patienten, zu denen unter anderem Maßnahmen zählten, die zwingend ergriffen werden müssten, wie z. B. Kontrolluntersuchungen in kurzen Zeitabständen, die Anwendung von Granulozyten-stimulierenden Faktoren, um der Neutropenie entgegenzuwirken bzw. einer Verschlechterung des Gesundheitszustandes, z. B. dem Übergang in eine febrile Neutropenie, vorzubeugen (87).

Die Erhebung der Durchbruchhämolyse basierte in der Studie APPLY-PNH auf klar definierten und etablierten Kriterien. Eine valide Endpunkterhebung ist somit gegeben. Da jede einzelne Durchbruchhämolyse für den Patienten mit schwerwiegenden Folgen verbunden sein kann und für die Patienten deshalb nicht nur das Auftreten, sondern auch die Häufigkeit von Durchbruchhämolysen von hoher Relevanz ist, wurde für die Nutzenbewertung die prädefinierte Operationalisierung der Durchbruchhämolyse-Rate im Zeitraum von Tag 1 bis Tag 168 herangezogen.

Trotz der hohen Relevanz von Durchbruchhämolysen für den Patienten wurden die Analysen im vorangegangenen Orphan-Verfahren (Vorgangsnummer: 2024-07-01-D-1075) vom G-BA nicht zur Herleitung des Zusatznutzens herangezogen. Folglich werden die entsprechenden Ergebnisse der Subpopulation c ausschließlich im Anhang von Modul 4 D übermittelt.

Retikulozytenzahl (ausschließlich im Anhang dargestellt)

Die Veränderung der absoluten Retikulozytenzahl zwischen Baseline und dem Ende der randomisierten Studienphase wurde als einer der sekundären Endpunkte der APPLY-PNH-Studie erhoben (16). In der klinischen Praxis dient die Retikulozytenzahl der Einschätzung der Knochenmarkaktivität bei der Regeneration zerstörter Blutzellen, wobei ein Anstieg der Retikulozytenzahl sowohl nach intravasaler als auch nach extravasaler Hämolyse zu beobachten ist (30).

Bei PNH-Patienten unter Behandlung mit Anti-C5-Antikörpern ist die erhöhte Retikulozytenzahl Ausdruck einer weiterhin vorhandenen extravasalen Hämolyse, die durch die C5-Blockade nicht unterbunden wird und dementsprechend als Parameter des Therapieansprechens auf Komplementinhibitoren verwendet (6, 8). Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist die Retikulozytenzahl somit patientenrelevant.

Da der G-BA die Retikulozytenzahl als Surrogatparameter ansieht und deshalb weder bei der Nutzenbewertung von Pegcetacoplan berücksichtigt (30) noch im vorangegangenen Orphan-Verfahren (Vorgangsnummer: 2024-07-01-D-1075) zur Herleitung der Zusatznutzens herangezogen hat, werden die Ergebnisse ausschließlich im Anhang von Modul 4 D übermittelt. Analysiert wurde die *a priori* geplante Auswertung zur Veränderung gegenüber Baseline mittels MMRM-Analyse basierend auf dem Mittelwert der Schätzer für die 4 Visiten zwischen Tag 126 und Tag 168 am Ende der randomisierten Studienphase (48).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist eine wichtige Zielgröße bei der medizinischen Versorgung chronisch kranker Patienten. Sie spiegelt direkt die Auswirkungen von Erkrankung und Therapie auf das Befinden der Patienten und ihren Alltag wider und ist damit unmittelbar patientenrelevant. Die Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgte im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung mit Hilfe des EORTC QLQ-C30.

EORTC QLQ-C30 (Globalskala und Funktionsskalen)

Wie bereits für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik“ beschrieben, enthält der EORTC QLQ-C30 für die Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität eine Globalskala „Allgemeiner Gesundheitszustand / Lebensqualität“ sowie fünf Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion). Die Validität des Fragebogens im vorliegenden Indikationsgebiet ist im Abschnitt zu den Symptomskalen dargestellt. Tatsächlich hat der G-BA die Lebensqualitätsskalen des EORTC QLQ-C30 für die Nutzenbewertungen von Ravulizumab und Pegcetacoplan im Indikationsgebiet „PNH“ herangezogen (31, 47, 88, 89).

Im vorliegenden Dossier wird eine Auswertung der Änderung gegenüber Baseline auf Basis von adjustierten Mittelwertdifferenzen mit Hilfe einer MMRM-Analyse vorgelegt, sowohl für die verschiedenen Erhebungszeitpunkte als auch basierend auf dem Mittelwert der Visiten zwischen Tag 126 und Tag 168. Eine grafische Darstellung der Veränderung der Werte im Studienverlauf erfolgt ebenfalls. Ergänzend wird eine Responderanalyse im Anhang zu Modul 4 D präsentiert.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE) haben einen direkten Einfluss auf den Gesundheitszustand der Patienten und sind damit als unmittelbar patientenrelevant anzusehen. Sie reflektieren vor allem in Form der therapieassoziierten UE die Sicherheit und Verträglichkeit der Therapie.

Für die Bewertung wurden Häufigkeit und Schweregrad von UE, die während der randomisierten Behandlung mit der Studienmedikation auftraten oder sich in Bezug auf den Schweregrad

verschlechterten, erfasst (16, 17, 90). In die Auswertung gingen dabei alle UE ein, die im folgenden Zeitraum auftraten:

- Im Iptacopan-Arm in der Zeit von der ersten Behandlung mit der Studienmedikation bis zu 7 Tage nach der letzten Dosis oder dem Zeitpunkt der Tag 168-Visite (je nachdem, was früher eintrat).
- Im Anti-C5-Antikörper-Arm in der Zeit von der ersten Behandlung mit der Studienmedikation bis zum Tag vor der nächsten geplanten Dosis oder dem Zeitpunkt der Tag 168-Visite (je nachdem, was früher eintrat).

Die Kodierung erfolgte standardisiert mit Hilfe des *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA, Version 25.0) nach Systemorganklasse (*System Organ Class*, SOC) und *Preferred Term* (PT).

Der Schweregrad unerwünschter Ereignisse wurde mittels der folgenden Einstufung bewertet:

- Mild (*mild*): vorübergehende Beschwerden, keine Beeinträchtigung von Alltagsaktivitäten;
- Moderat (*moderate*): Beschwerden in einem Ausmaß, das die Alltagsaktivitäten beeinträchtigt;
- Schwer (*severe*): Verhinderung von Alltagsaktivitäten.

Als ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) wurde ein Ereignis klassifiziert, das

- zum Tode führte;
- unmittelbar lebensbedrohend war;
- zu einer bleibenden oder schwerwiegenden Behinderung/Invalidität führte;
- eine kongenitale Anomalie oder einen Geburtsfehler nach sich zog;
- eine Hospitalisierung oder deren Verlängerung erforderlich machte, ausgenommen:
 - Routinebehandlung oder Überwachung der Studienindikation, die nicht im Zusammenhang mit einer Verschlechterung der Erkrankung stand;
 - elektive oder vorausgeplante Behandlung für eine bereits bestehende Erkrankung, welche nicht im Zusammenhang mit der Studienindikation stand und sich nach Unterzeichnung der Einwilligungserklärung nicht verschlechterte;
 - soziale Hintergründe oder Kurzzeitpflege bei gleichzeitiger Abwesenheit einer Verschlechterung des allgemeinen Gesundheitszustandes;
 - ambulante Notfallbehandlung für ein Ereignis, das nicht die Kriterien für ein SUE erfüllte und nicht in einer Hospitalisierung resultierte;

- anderweitig als medizinisch bedeutsam betrachtet wurde, d. h. den Patienten gefährdete oder medizinische oder chirurgische Maßnahmen zur Vermeidung eines der oben genannten Vorfälle erforderlich machte.

Die Erhebung unerwünschter Ereignisse erfolgte somit nach internationalen Standards und ist deshalb als valide anzusehen.

Da die Behandlungsdauer in der für die Bewertung relevanten randomisierten Studienphase mit im Median jeweils 169,0 Tagen in beiden Studienarmen identisch war (siehe Tabelle 4-23), erfolgte die Auswertung basierend auf den naiven Proportionen (Anteil der Patienten mit mindestens einem UE) mit Berechnung von Relativem Risiko (RR), *Odds Ratio* (OR) und Risikodifferenz (RD).

Gesamtraten unerwünschter Ereignisse

Im vorliegenden Nutzendossier wurden Auswertungen jeweils zur Gesamtrate der UE jeglichen Schweregrads, schwerer UE, SUE sowie Abbrüche wegen UE vorgelegt. Für die Nutzenbewertung wurden dabei ausschließlich die Gesamtraten der schweren UE, SUE sowie Abbrüche wegen UE herangezogen. Die Gesamtrate der UE jeglichen Schweregrads wurde – in Übereinstimmung mit der Bewertungspraxis von IQWiG und G-BA (15, 91, 92) – lediglich ergänzend dargestellt, da in dieser Operationalisierung auch Ereignisse ohne unmittelbare Patientenrelevanz erfasst sind.

Das Auftreten von Hospitalisierungen zwischen Tag 1 und Tag 168 war einer der explorativen Endpunkte der APPLY-PNH-Studie. Während der randomisierten Behandlungsphase aufgetretene Hospitalisierungen wurden in der Studie im Rahmen der Sicherheitsauswertung erhoben und dementsprechend unter dem Abschnitt „Nebenwirkungen“ als ergänzende Analyse dargestellt. Ausgewertet wurde dabei die Gesamtrate der UE, die eine Hospitalisierung bzw. deren Verlängerung erforderlich machten, gemäß der für die Einstufung als SUE verwendeten Definition (siehe oben).

Ergänzend vorgelegt wurden außerdem zusätzliche Analysen zur Gesamtrate der UE, schweren UE sowie SUE ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse. Hierbei wurden aus den jeweiligen Analysen die folgenden UE, die hinreichend eindeutig auf die Grunderkrankung zurückzuführen sind, ausgeschlossen:

- Durchbruchhämolyse (PT)
- Hämoglobinurie (PT).

Spezifische unerwünschte Ereignisse

Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Um auch eventuelle spezifische Nebenwirkungen der eingesetzten Wirkstoffe zu erfassen, wurden zusätzlich einzelne SOC sowie PT gemäß MedDRA-Kodierung betrachtet, wobei Auswertungen für alle Ereignisse präsentiert wurden, die mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllten:

- Für UE jeglichen Schweregrads:
 - Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten waren, oder
 - Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten waren.
- Für schwere UE und SUE
 - Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten waren, oder
 - Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten waren.

Da die APPLY-PNH-Studie weniger als 100 Patienten pro Studienarm umfasst, sind für die vorliegende Bewertung nur die jeweils erstgenannten Schwellenwerte (10 % für UE jeglichen Schweregrads bzw. 5 % für schwere UE und SUE) relevant.

Abbrüche wegen UE nach SOC und PT waren nicht darzustellen, da in der Studie APPLY-PNH kein Patient die Therapie in der randomisierten Studienphase aufgrund von UE beendet hatte.

Auswahl spezifischer unerwünschter Ereignisse für die Aussagen zum Zusatznutzen

Die Auswahl spezifischer UE aus den vorgelegten Analysen für die Aussagen zum Zusatznutzen soll gemäß der Methodik von IQWiG und G-BA auf Basis der Häufigkeiten und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sowie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz – ggf. auch unter Einschluss von Ereignissen mit besonderer Bedeutung für das Krankheitsbild oder die in der Studie eingesetzten Wirkstoffe – erfolgen (15, 93, 94). Da sich in der APPLY-PNH-Studie aus den dargestellten Analysen keine relevanten Unterschiede zwischen den Studienarmen ergaben (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.10.1), wurde in der vorliegenden Datensituation auf die Auswahl spezifischer UE für die Ableitung des Zusatznutzens verzichtet.

4.2.5.2.3 Anmerkung zu Analysearten

Umgang mit fehlenden Werten

Für die Endpunkte „Transfusionsvermeidung“, „Hb-Erhöhung um ≥ 2 g/dl bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung“, „Hb-Erhöhung auf ≥ 12 g/dl bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung“, „Retikulozytenzahl“ sowie für patientenberichtete Zielgrößen war für die primäre Analyse in den Studienunterlagen eine Auswertung mit Ersetzung fehlender Werte vorgesehen (48, 49, 90). Da der Anteil der fehlenden Werte für alle Endpunkte nur gering war (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1), wurde für die Nutzenbewertung jeweils die Auswertung basierend auf den beobachteten Daten (d. h. ohne Verwendung von Imputationsmethoden zur Ersetzung fehlender Werte) herangezogen.

Umgang mit interkurrenten Ereignissen

Im Studienprotokoll der APPLY-PNH-Studie werden die folgenden interkurrenten Ereignisse berücksichtigt (16): EK-Transfusion, Behandlungsabbruch, Durchbruchhämolyse bzw. MA-VE. Für Endpunkte zur Transfusionsvermeidung stellt eine EK-Transfusion kein interkurrentes Ereignis dar, da das Ereignis bereits bei der Endpunkt-Definition berücksichtigt wird (Patienten mit EK-Transfusion wurden gemäß der Definition des jeweiligen Endpunktes als Non-Responder gewertet, siehe Abschnitt 4.2.5.2.2). Ebenso sind Durchbruchhämolyse und MAVE die interessierenden Ereignisse für die so benannten Endpunkte und bei der Auswertung dieser Endpunkte deshalb ebenfalls nicht als interkurrente Ereignisse zu sehen.

In allen anderen Fällen wurden interkurrente Ereignisse bei den im vorliegenden Dossier dargestellten Analysen gemäß einer „Treatment Policy“-Strategie behandelt, d. h. es gingen alle tatsächlich beobachteten Werte in die dargestellten Analysen ein, unabhängig davon, ob zuvor ein interkurrentes Ereignis aufgetreten war. Eine Ersetzung der beobachteten Werte in den 30 Tagen nach Transfusion durch imputierte Werte gemäß einer „Hypothetical“-Strategie, wie sie als supportive Analyse in den Studienunterlagen u. a. zum FACIT-Fatigue vorgesehen war, wurde dagegen für die Nutzenbewertung nicht als relevant angesehen, da Transfusionen als Teil der Therapiestrategie im Versorgungsalltag zu sehen und damit für eine adäquate Abbildung von Intervention und Vergleichsintervention relevant sind (6). Dies entspricht der Vorgehensweise von IQWiG und G-BA in früheren Nutzenbewertungsverfahren (95-97).

Berechnung marginaler Responderanteile

Für die Endpunkte „Transfusionsvermeidung“, „Hb-Erhöhung um ≥ 2 g/dl bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung“ und „Hb-Erhöhung auf ≥ 12 g/dl bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung“ sowie für patientenberichtete Zielgrößen wurden bei der Auswertung der Ergebnisse jeweils marginale Responderanteile berechnet. Diese sind für die patientenberichteten Zielgrößen im Anhang zum vorliegenden Modul 4 D dargestellt.

Im Gegensatz zu den deskriptiven Responderanteilen, die sich durch direkte Berechnung des Anteils der Responder basierend auf den beobachteten Daten ergeben, werden marginale Responderanteile aus dem jeweils verwendeten statistischen Modell abgeleitet, das eine Adjustierung für wichtige *a priori* festgelegte Baseline-Variablen enthält. Für jeden Patienten wird dabei die Wahrscheinlichkeit, ein Responder zu sein, aus seinen individuellen Werten für die im Modell einbezogenen Kovariaten vorhergesagt (deshalb prädiktive bzw. marginale Responderwahrscheinlichkeit genannt). Aus diesen patientenindividuellen marginalen Responderwahrscheinlichkeiten wird schließlich der marginale Responderanteil berechnet, der der durchschnittlichen Wahrscheinlichkeit je Studienarm, ein Responder zu sein, entspricht. Die marginalen Responderanteile beinhalten somit eine Adjustierung für verschiedene Einflussfaktoren und bieten eine generalisierte Schätzung über die gesamte Studienpopulation hinweg, während die einfachen Responderanteile eine direktere, aber möglicherweise weniger präzise Messung darstellen, die keine Kovariaten oder andere statistische Anpassungen berücksichtigt.

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.

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.

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.

Da nur eine relevante RCT zur Bewertung des Zusatznutzens von Iptacopan im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet identifiziert wurde, sind keine Meta-Analysen erforderlich.

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.

Nicht zutreffend

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 4.3.1.3.11).

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.

Für das vorliegende Dossier wurden alle Endpunkte in den folgenden Subgruppen analysiert:

- Alter (< 45 Jahre vs. $\geq$ 45 Jahre)
- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- Hb-Wert zu Baseline (< 9 g/dl vs. $\geq$ 9 g/dl)
- Vorheriger Anti-C5-Antikörper in den letzten 6 Monaten vor Randomisierung (Eculizumab vs. Ravulizumab)
- Transfusion in den letzten 6 Monaten vor Randomisierung (ja vs. nein)
- Region (Europa vs. sonstige)

Mögliche Effektmodifikationen wurden anhand von Interaktionstermen untersucht. Dazu wurden die den Analysen zugrundeliegenden Modelle im Rahmen der Subgruppenanalyse um die entsprechende Subgruppenvariable und den Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenvariable erweitert. Bei einem p-Wert für den Interaktionsterm von $< 0,05$ werden die Ergebnisse der jeweiligen Subgruppenanalyse im Detail in Abschnitt 4.3.1.3.11 dargestellt.

Subgruppenanalysen wurden nur durchgeführt, wenn jede Subgruppe jeweils mindestens zehn Patienten umfasste; bei stetigen Variablen war dafür die Anzahl der tatsächlich auswertbaren

Patienten ausschlaggebend, da keine Imputation fehlender Werte erfolgte. Außerdem erfolgten Subgruppenanalysen für binäre Ereignisse nur, wenn in einer der Subgruppen mindestens zehn Ereignisse aufgetreten waren.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide 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

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

notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{13, 14, 15}

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

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

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.

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 4-12: 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
CLNP023C12302 APPLY-PNH	ja	ja	abgeschlossen	24 Wochen + 24 Wochen Extension	Iptacopan Anti-C5-Antikörper (Eculizumab oder Ravulizumab)
CLNP023X2204	ja	ja	abgeschlossen	12 Wochen (+1 Woche Taper down)	Iptacopan 25 – 100 mg Iptacopan 50 mg – 200 mg

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-12 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand: 02. Oktober 2025

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-12 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-13: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
CLNP023X2204	Pharmakokinetik-Studie

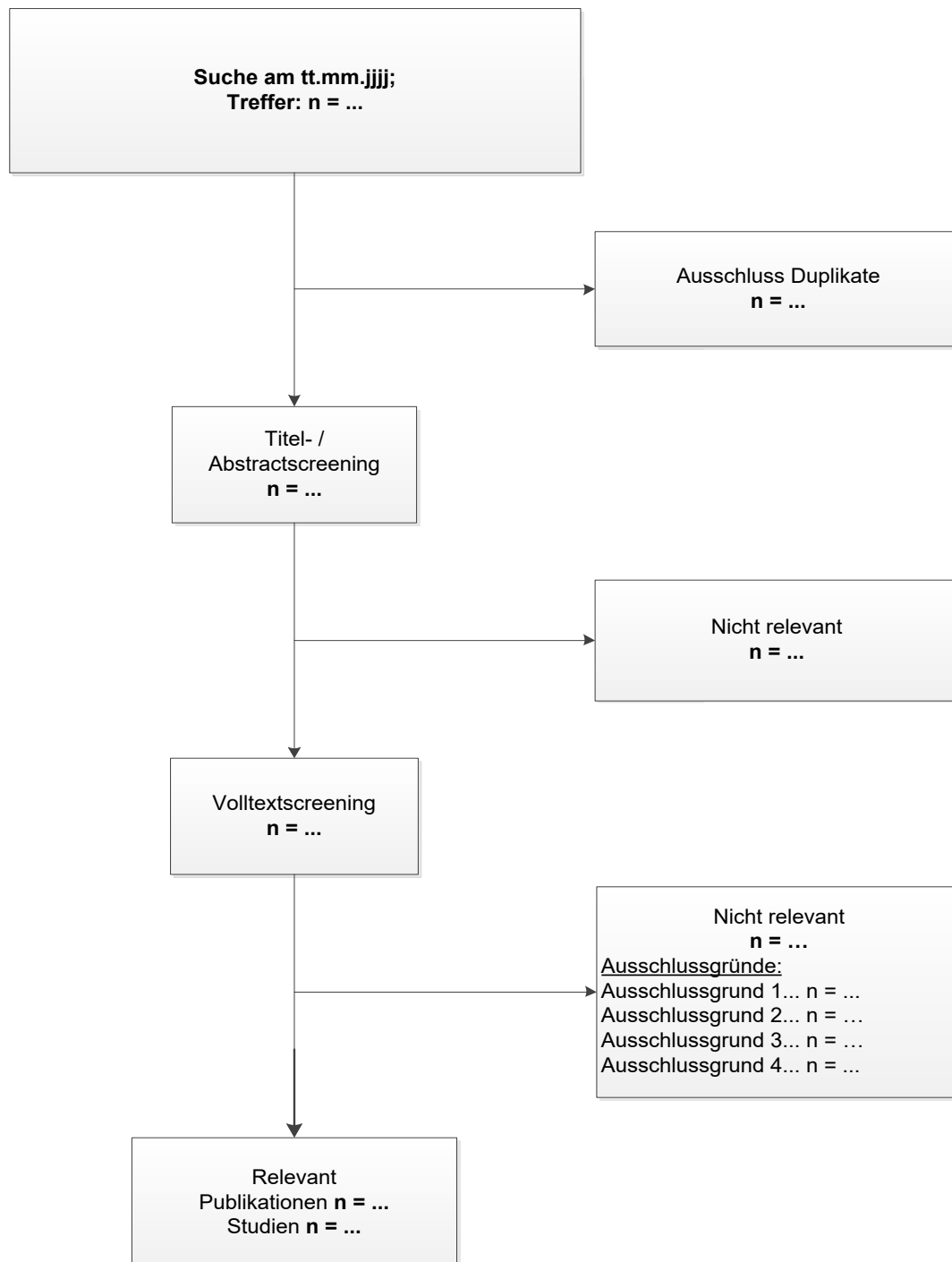
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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.



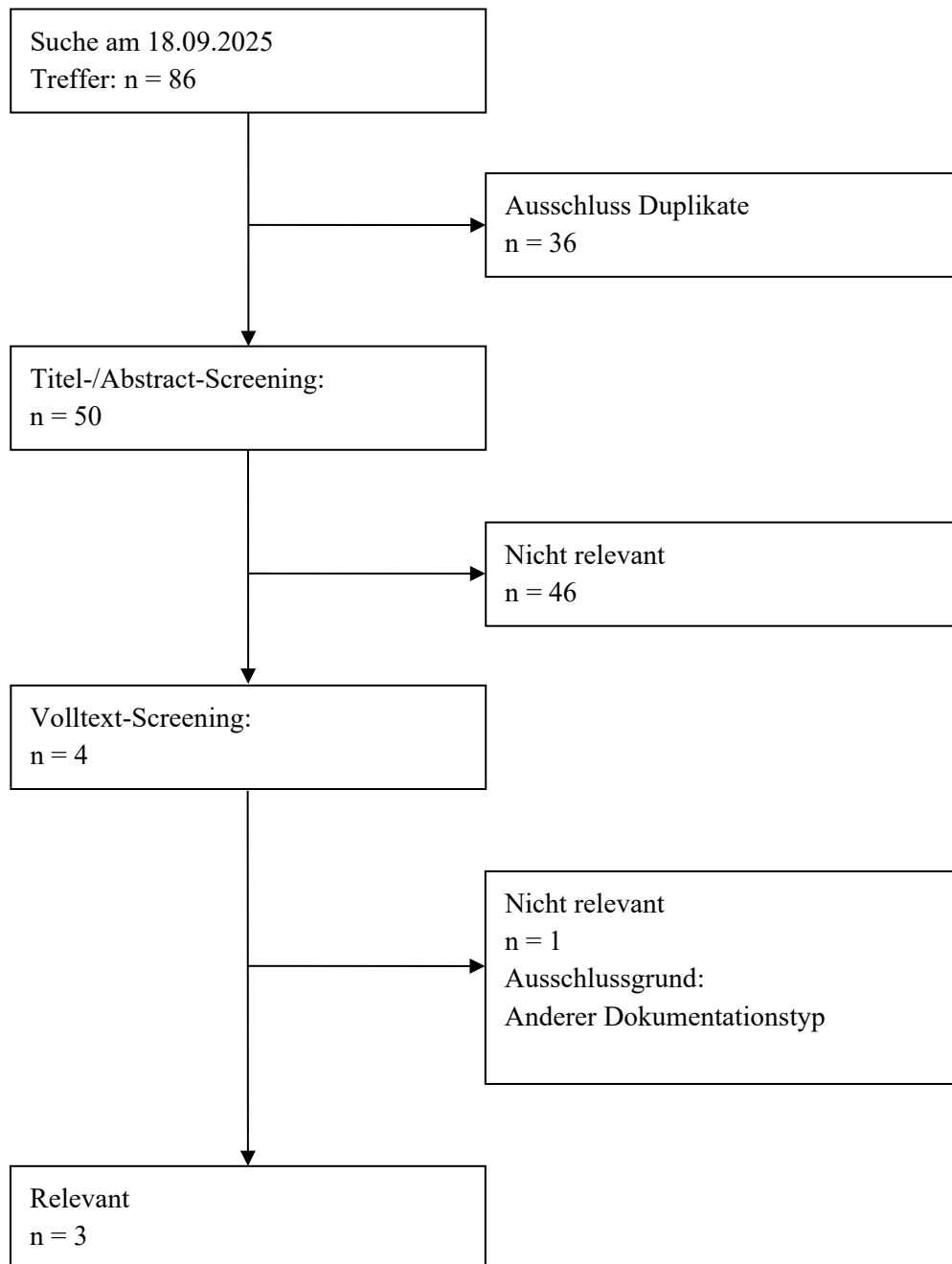


Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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 4-12) 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 4-14: 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)
APPLY-PNH	Clinicaltrials.gov: NCT04558918 (98) EU-CTR: EudraCT 2019-004665-40 (99) ICTRP (98-102) Clinical-Data-Suchportal der European Medicines Agency: Studienbericht (9)	ja	ja	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-14 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.

Stand: 18. September 2025

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 4-12) 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 4-15: 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 Unternehmens enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
APPLY-PNH	Dossier, Modul 4 A und B (Vorgangsnummer 2024-07-01-D-1075) (4, 5) Nutzenbewertungen des G-BA (33, 103)	ja	ja	ja
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-15 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand: 02. Oktober 2025

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 4-16: 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])
aktiv kontrolliert						
APPLY -PNH	ja	ja	nein	ja (9, 17, 49, 104)	ja (98-102)	ja (105-107)
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.						

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

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

Tabelle 4-17: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
APPLY-PNH	RCT, offen, parallel	Patienten im Alter von ≥ 18 Jahren mit PNH und residualer Anämie (d. h. Hb < 10 g/dl) trotz stabiler Behandlung mit einem Anti-C5-Antikörper (Eculizumab oder Ravulizumab) über mindestens 6 Monate	Iptacopan (n = 62) Anti-C5-Antikörper (n = 35) Bewertungsrelevante Subpopulation c^g Iptacopan (n = 44) Anti-C5-Antikörper (n = 22)	Screening: bis zu 8 Wochen Randomisierte Behandlung: 24 Wochen Extensionsphase ^a : 24 Wochen 1. Datenschnitt ^b : 26.09.2022 2. Datenschnitt ^c : 06.03.2023	39 Zentren in 12 Ländern (Brasilien, Deutschland, Frankreich, Italien, Japan, Niederlande, Spanien, Südkorea, Taiwan, Tschechien, UK, USA) 01/2021 – 03/2023	Koprimäre Endpunkte: Hb-Erhöhung um ≥ 2 g/dl ^d bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung ^e Hb-Erhöhung auf ≥ 12 g/dl ^e bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung ^e Patientenrelevante sekundäre Endpunkte: Transfusionsvermeidung ^f , FACIT-Fatigue, Durchbruchhämolyse, MAVE, unerwünschte Ereignisse Weitere patientenrelevante Endpunkte: EORTC QLQ-C30, EQ-5D-5L, PGI-S
a: Nach Abschluss der randomisierten Studienphase bestand für Patienten beider Studienarme die Möglichkeit zur Behandlung mit Iptacopan in der Extensionsphase der Studie. b: Durchführung gemäß Studienprotokoll, nachdem alle Patienten die Tag-168-Visite am Ende der randomisierten Studienphase absolviert bzw. die Teilnahme an der Studie vorzeitig beendet hatten. c: Durchführung gemäß Studienprotokoll, nachdem alle Patienten die Tag-336-Visite am Ende der Extensionsphase absolviert bzw. die Teilnahme an der Studie vorzeitig beendet hatten. d: Erhöhung des Hb-Werts um ≥ 2 g/dl bei mindestens 3 von 4 Erhebungen zwischen Tag 126 und Tag 168 e: Erhöhung des Hb-Werts auf ≥ 12 g/dl bei mindestens 3 von 4 Erhebungen zwischen Tag 126 und Tag 168 f: Transfusionsvermeidung zwischen Tag 14 und Tag 168 g: Im Folgenden werden ausschließlich die Ergebnisse der für die Dossierbewertung relevanten Subpopulation c berichtet. Die Ergebnisse der gesamten Studienpopulation wurden dem G-BA bereits in einem früheren Bewertungsverfahren mit Modul 4 übermittelt (D-1075).						

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

Studie	Iptacopan	Anti-C5-Antikörper
APPLY-PNH	Iptacopan 200 mg oral 2x täglich	Anti-C5-Antikörper i. v. (Eculizumab oder Ravulizumab) Fortsetzung der Behandlung mit dem bereits vor Randomisierung erhaltenen Anti-C5-Antikörper gemäß dem vor Randomisierung erhaltenen Dosisschema

Iptacopan***Randomisierte Studienphase***

Der Zeitpunkt der ersten Iptacopan-Dosis war so gewählt, dass ein nahtloser Übergang zur vorherigen Anti-C5-Antikörper-Behandlung gewährleistet war:

- Patienten, die zuvor Eculizumab bekommen hatten, sollten die erste Dosis Iptacopan 7 bis 8 Tage nach der letzten Eculizumab-Infusion erhalten.
- Patienten, die zuvor Ravulizumab bekommen hatten, sollten die erste Dosis Iptacopan 41 bis 43 Tage nach der letzten Ravulizumab-Infusion erhalten.

Extensionsphase

In der Extensionsphase wurde bei Patienten des Iptacopan-Arms die Therapie der randomisierten Studienphase unverändert fortgesetzt. Dosisanpassungen waren weder für die randomisierte Studienphase noch für die Extensionsphase vorgesehen.

Anti-C5-Antikörper***Randomisierte Studienphase***

Die erste Verabreichung von Eculizumab bzw. Ravulizumab nach Studienbeginn sollte mit Tag 1 der randomisierten Studienphase zusammenfallen. Die letzte Verabreichung von Eculizumab bzw. Ravulizumab erfolgte bei der Tag-168-Visite am Ende der randomisierten Studienphase.

Extensionsphase

Patienten aus dem Vergleichsarm erhielten in der Extensionsphase ebenfalls Iptacopan 200 mg oral zweimal täglich. Der Beginn der Behandlung fand an Tag 169 der Studie statt, d. h. einen Tag nach der letzten Behandlung mit Eculizumab bzw. Ravulizumab. Dosisanpassungen waren weder für die randomisierte Studienphase noch für die Extensionsphase vorgesehen.

Begleitmedikation

Erlaubte, aber mit Vorsicht einzusetzende Begleitbehandlung

- Erythropoese-stimulierende Wirkstoffe (ESAs) und HIF-Prolylhydroxylase-Inhibitoren (HIF-PHIs) nur bei stabiler Dosierung über mindestens 8 Wochen vor dem Screening (während der Behandlung sollte die Dosis von ESAs und/oder HIF-PHIs in Abhängigkeit vom Hb-Wert des Patienten angepasst bzw. die Behandlung ggf. beendet werden)
- Sensitive OATP1B1-Substrate sowie OATP1B1-Substrate mit geringer therapeutischer Breite
- Direkte orale Antikoagulanzen (Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban)
- Immunsuppressiva (z. B. Cyclosporin, Sirolimus oder Tacrolimus), die Substrate von P-Glykoprotein sind, sollten, wenn keine Behandlungsalternative bestand, zeitlich versetzt verabreicht werden.

Nicht erlaubte Begleitbehandlung:

Folgende Arzneimittel durften während der Behandlung mit Iptacopan nicht eingesetzt werden:

- Lebendimpfstoffe
- Arzneimittel mit Einfluss auf mehrere Eliminationswege von Iptacopan (z.B. Gemfibrozil)
- Starke CYP2C8-Inhibitoren (z. B. Clopidogrel)
- Sensitive P-Glykoprotein-Substrate sowie P-Glykoprotein-Substrate mit geringer therapeutischer Breite wie z. B. Digoxin, Quinidin, Paclitaxel, Fentanyl und Phenytoin (wenn keine Behandlungsalternative bestand, sollte eine zeitlich versetzte Verabreichung erfolgen; Ausnahme: Dabigatran sollte generell nicht mit Iptacopan kombiniert werden).

Die randomisierte Behandlung mit Studienmedikation erfolgte über 24 Wochen. **Da in der Extensionsphase kein Vergleich mit der Anti-C5-Antikörper-Behandlung mehr gegeben ist, sind für die vorliegende Nutzenbewertung primär die Ergebnisse der randomisierten Studienphase für die *bewertungsrelevante Subpopulation c* relevant.**

Die bewertungsrelevante Subpopulation c ist definiert als erwachsene Patienten mit PNH, die nach Behandlung mit Eculizumab oder Ravulizumab für mindestens 3 Monate nach wie vor anämisch sind und bei denen keine klinisch relevante extravasale Hämolyse vorliegt. Konkret bedeutet das, dass diese Patienten neben der Diagnose einer PNH mit Hämolyse und einem oder mehreren klinischen Symptomen in der Anamnese und der Vorbehandlung mit Eculizumab und/oder Ravulizumab für mindestens 3 Monate die folgenden Kriterien erfüllen müssen:

- Aktuelles Vorliegen einer Anämie, aber **keiner** klinisch relevanten extravasalen Hämolyse:
 - Persistierende Anämie (Hb < 10 g/dl) UND

- **Keine** Retikulozytose (Retikulozyten > ULN [$123 \times 10^9/l$]) ODER
- **Keine** klinisch relevante Symptomatik (moderate oder schwere PNH-Symptome: rötlicher oder colafarbener Urin/Hämoglobinurie, Fatigue, Dysphagie, erektile Dysfunktion oder milde, moderate oder schwere PNH-Symptome: Abdominalschmerz, Brustkorbschmerz oder Dyspnoe) ODER
- **Weder** Retikulozytose **noch** klinisch relevante Symptomatik

Die Patienten mit klinisch relevanter Symptomatik im Sinne einer extravasalen Hämolyse ergeben sich wie folgt aus der Studienpopulation der APPLY-PNH:

Tabelle 4-19: Herleitung der bewertungsrelevanten Subpopulation c aus der Studie APPLY-PNH – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

APPLY-PNH	Behandlungsgruppen		
<i>Baseline-Symptomatik (FAS)</i>	Iptacopan (N = 62) n (%)	Anti-C5- Antikörper (N = 35) n (%)	Gesamt (N = 97) n (%)
mit klinisch relevanter Symptomatik zu Baseline d. h. mindestens eines der folgenden PNH-Symptome mit dem Grad moderat oder schwer: • Rötlicher oder colafarbener Urin/Hämoglobinurie • Fatigue • Dysphagie • Erektile Dysfunktion ODER mindestens eines der folgenden PNH-Symptome jeglichen (d. h. mild, moderat oder schwer) Grades: • Abdominalschmerz • Brustkorbschmerz • Dyspnoe	23 (37,1)	17 (48,6)	40 (41,2)

APPLY-PNH	Behandlungsgruppen		
ohne klinisch relevante Symptomatik zu Baseline	39 (62,9)	18 (51,4)	57 (58,8)
d. h. maximal milde PNH-Symptome:			
• Rötlicher oder colafarbener Urin/Hämoglobinurie • Fatigue • Dysphagie • Erektile Dysfunktion			
SOWIE			
symptomfrei bezüglich:			
• Abdominalschmerz • Brustkorbschmerz • Dyspnoe			
Aufschlüsselung nach Symptom			
Rötlicher oder colafarbener Urin/Hämoglobinurie			
nicht vorhanden	36 (58,1)	18 (51,4)	54 (55,7)
mild	3 (4,8)	0 (0)	3 (3,1)
Fatigue			
nicht vorhanden	25 (40,3)	10 (28,6)	35 (36,1)
mild	14 (22,6)	8 (22,9)	22 (22,7)
Dyspnoe			
nicht vorhanden	39 (62,9)	18 (51,4)	57 (58,8)
Dysphagie			
nicht vorhanden	39 (62,9)	18 (51,4)	57 (58,8)
Brustkorbschmerz			
nicht vorhanden	39 (62,9)	18 (51,4)	57 (58,8)
Abdominalschmerz			
nicht vorhanden	39 (62,9)	18 (51,4)	57 (58,8)
Erektile Dysfunktion			
nicht vorhanden	13 (21,0)	4 (11,4)	17 (17,5)
nicht zutreffend	26 (41,9)	13 (37,1)	39 (40,2)
mild	0 (0)	1 (2,9)	1 (1,0)

Bezogen auf die Studienpopulation der APPLY-PNH ergeben sich somit die folgenden Zahlen für die Subpopulation c:

Tabelle 4-20: Bewertungsrelevante Subpopulation c – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

APPLY-PNH		Behandlungsgruppen		
Baseline-Charakteristika (FAS)		Iptacopan (N = 62) n (%)	Anti-C5- Antikörper (N = 35) n (%)	Gesamt (N = 97) n (%)
Anteil an Patienten mit Merkmalen der klinisch relevanten extravasalen Hämolyse zu Baseline				
Residuale Anämie (Hb < 10 g/dl)		62 (100)	35 (100)	97 (100)
Retikulozytose (Retikulozyten > 123 x 10 ⁹ /l)		50 (80,6)	29 (82,9)	79 (81,4)
OHNE Retikulozytose		12 (19,4)	6 (17,1)	18 (18,6)
Klinisch relevante Symptome		23 (37,1)	17 (48,6)	40 (41,2)
OHNE klinisch relevante Symptome		39 (62,9)	18 (51,4)	57 (58,8)
Subpopulation b	mit Retikulozytose und mit relevanter Symptomatik	18 (29,0)	13 (37,1)	31 (32,0)
Subpopulation c (detailliert)	mit Retikulozytose und ohne relevante Symptomatik	32 (51,6)	16 (45,7)	48 (49,5)
	ohne Retikulozytose und mit relevanter Symptomatik	5 (8,1)	4 (11,4)	9 (9,3)
	ohne Retikulozytose und ohne relevante Symptomatik	7 (11,3)	2 (5,7)	9 (9,3)
Subpopulation c (gesamt)	ohne Retikulozytose und/oder ohne relevante Symptomatik zu Baseline	44 (71,0)	22 (62,9)	66 (68,0)

Tabelle 4-21: Charakterisierung der Studienpopulation (Demografie) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

APPLY-PNH (Subpopulation c)		Behandlungsgruppen		
Demografie (FAS)		Iptacopan (N = 44)	Anti-C5- Antikörper (N = 22)	Gesamt (N = 66)
Alter (Jahre)				
N		44	22	66
Mittelwert ± SD		54,0 ± 16,98	49,0 ± 17,62	52,4 ± 17,22
Median		54,0	45,0	53,0
Spanne (Min – Max)		22,0 bis 84,0	20,0 bis 82,0	20,0 bis 84,0
Alter nach Kategorie (Jahre), n (%)				
< 65 years		28 (63,6)	17 (77,3)	45 (68,2)
≥ 65 years		16 (36,4)	5 (22,7)	21 (31,8)

APPLY-PNH (<i>Subpopulation c</i>)	Behandlungsgruppen		
Demografie (FAS)	Iptacopan (N = 44)	Anti-C5- Antikörper (N = 22)	Gesamt (N = 66)
Abstammung, n (%)			
asiatisch	9 (20,5)	5 (22,7)	14 (21,2)
schwarz oder afroamerikanisch	1 (2,3)	2 (9,1)	3 (4,5)
weiß	34 (77,3)	15 (68,2)	49 (74,2)
Erkrankungsdauer (Jahre)^a			
N	44	22	66
Mittelwert ± SD	12,4 ± 10,12	11,7 ± 10,21	12,2 ± 10,08
Median	9,6	8,0	9,5
Spanne (Min – Max)	0,7 bis 40,2	1,5 bis 39,6	0,7 bis 40,2
Zahl der Transfusionen innerhalb von 6 Monaten vor Randomisierung bei Patienten mit Transfusionen			
N	21	12	33
Mittelwert ± SD	3,4 ± 3,04	4,6 ± 5,40	3,8 ± 4,02
Median	3,0	2,5	3,0
Spanne (Min – Max)	1,0 bis 13,0	1,0 bis 19,0	1,0 bis 19,0
Hämoglobin zu Baseline (g/dL)			
N	44	22	66
Mittelwert ± SD	9,0 ± 0,68	9,0 ± 0,80	9,0 ± 0,72
Median	9,0	9,1	9,0
Spanne (Min – Max)	6,8 bis 10,0	7,6 bis 9,9	6,8 bis 10,0
LDH-Level zu Baseline, n (%)			
≤ 1,5 x ULN	40 (90,9)	21 (95,5)	61 (92,4)
> 1,5 x ULN	4 (9,1)	1 (4,5)	5 (7,6)
LDH-Level zu Baseline (U/L)			
N	44	22	66
Mittelwert ± SD	267,2 ± 75,85	252,8 ± 86,20	262,4 ± 79,08
Median	264,0	249,0	255,0
Spanne (Min – Max)	150,0 bis 539,0	133,0 bis 562,0	133,0 bis 562,0
Absolute Retikulozytenzahl im Blut (10 Zellen/L)			
N	44	22	66
Mittelwert ± SD	180,9 ± 74,75	175,5 ± 70,78	179,1 ± 72,95
Median	167,3	162,9	167,3
Spanne (Min – Max)	51,0 bis 350,0	90,3 bis 374,4	51,0 bis 374,4
Gesamte PNH-Erythrozyten-Klonggröße zu Baseline-(%)^b			
N	44	22	66
Mittelwert ± SD	64,2 ± 29,12	52,1 ± 28,81	60,2 ± 29,36
Median	66,0	47,9	59,1
Spanne (Min – Max)	10,6 bis 99,9	9,8 bis 98,4	9,8 bis 99,9
Gesamte PNH-Granulozyten-Klonggröße zu Baseline-(%)			

APPLY-PNH (<i>Subpopulation c</i>)		Behandlungsgruppen	
Demografie (FAS)	Iptacopan (N = 44)	Anti-C5- Antikörper (N = 22)	Gesamt (N = 66)
N	43	22	65
Mittelwert ± SD	93,3 ± 10,02	91,8 ± 8,96	92,8 ± 9,63
Median	97,2	95,9	96,5
Spanne (Min – Max)	56,5 bis 100,4	65,8 bis 100,0	56,5 bis 100,4
Gesamte PNH-Monozyten-Klongröße zu Baseline-(%)^c			
N	44	22	66
Mittelwert ± SD	94,0 ± 9,08	93,7 ± 6,59	93,9 ± 8,28
Median	97,7	95,8	97,5
Spanne (Min – Max)	62,3 bis 100,0	73,6 bis 99,8	62,3 bis 100,0
Dauer der Anti-C5-Antikörper-Behandlung (Jahre)^d			
N	44	22	66
Mittelwert ± SD	4,5 ± 3,93	4,7 ± 4,10	4,6 ± 3,96
Median	3,7	3,6	3,7
Spanne (Min – Max)	0,5 bis 16,6	0,5 bis 16,3	0,5 bis 16,6
Eculizumab-Dosierung (mg)			
N	30	17	47
Mittelwert ± SD	940,0 ± 103,72	1005,9 ± 181,90	963,8 ± 138,98
Median	900,0	900,0	900,0
Spanne (Min – Max)	900,0 bis 1200,0	900,0 bis 1500,0	900,0 bis 1500,0
Ravulizumab-Dosierung (mg)			
N	14	5	19
Mittelwert ± SD	3128,6 ± 154,07	3240,0 ± 251,00	3157,9 ± 183,53
Median	3000,0	3300,0	3000,0
Spanne (Min – Max)	3000,0 bis 3300,0	3000,0 bis 3600,0	3000,0 bis 3600,0
Zeit seit der Diagnose, n (%)			
< 5 Jahre	11 (25,0)	8 (36,4)	19 (28,8)
≥ 5 Jahre	33 (75,0)	14 (63,6)	47 (71,2)
Vorgeschichte von MAVE vor dem Screening, n (%)			
nein	34 (77,3)	15 (68,2)	49 (74,2)
ja	10 (22,7)	7 (31,8)	17 (25,8)
Zahl der Transfusionen in den letzten 6 Monaten vor Randomisierung, n (%)			
< 2	29 (65,9)	15 (68,2)	44 (66,7)
≥ 2	15 (34,1)	7 (31,8)	22 (33,3)
Dauer der Vorbehandlung mit einem Anti-C5-Antikörper, n (%)			
< 12 Monate	7 (15,9)	2 (9,1)	9 (13,6)
≥ 12 Monate	37 (84,1)	20 (90,9)	57 (86,4)

APPLY-PNH (Subpopulation c)		Behandlungsgruppen	
Demografie (FAS)	Iptacopan (N = 44)	Anti-C5- Antikörper (N = 22)	Gesamt (N = 66)
FAS: Full Analysis Set; N: Anzahl der Patienten gesamt; n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit jeweiligem Charakteristikum; PNH: Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie; SD: Standardabweichung (Standard Deviation) a: Die Krankheitsdauer ergibt sich aus dem Datum des Beginns der PNH in der Krankengeschichte bis zum Datum des Screenings. b: Die Gesamtgröße der PNH-Klone wird als Summe der prozentualen Anteile positiver Erythrozyten vom Typ II und Typ III berechnet. c: Der Prozentsatz der FLAER-Granulozyten und -Monozyten ist definiert als Prozentsatz der positiven Granulozyten bzw. Monozyten. d: Die Dauer der Anti-C5-Behandlung wird berechnet als Datum des Behandlungsendes - Datum des Behandlungsbeginns +1, unabhängig vom Dosierungsschema. Datenschnitt: 06. März 2023 Quelle: Anhang zu Modul 4 D, Tabellen 1-6 und 1-5			

Weitere demografische Merkmale der Subpopulation c nach Behandlungsgruppe sind Tabelle 4-66 zu entnehmen.

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.

Studiendesign

Die Phase-III-Studie APPLY-PNH ist eine randomisierte, offene, multizentrische Parallelgruppenstudie (16, 17, 90, 105). In der Studie wurden Wirksamkeit und Sicherheit von Iptacopan im Vergleich zur Behandlung mit einem Anti-C5-Antikörper (Eculizumab oder Ravulizumab) bei erwachsenen Patienten mit PNH untersucht, die trotz stabiler Behandlung mit einem Anti-C5-Antikörper über mindestens 6 Monate noch unter residualer Anämie (d. h. Hb-Wert < 10 g/dl) litten (Tabelle 4-17). Die Studie umfasste eine Screeningphase von bis zu 8 Wochen, eine 24-wöchige randomisierte Studienphase sowie eine 24-wöchige unkontrollierte Extensionsphase zur möglichen (Weiter-)Behandlung der Patienten beider Studienarme mit Iptacopan (Abbildung 4).

Die Patienten durchliefen zunächst die Screeningphase unter stabiler Behandlung mit Eculizumab (i.v. alle 2 Wochen) bzw. Ravulizumab (i.v. alle 8 Wochen). Im Anschluss daran wurden insgesamt 97 Patienten im Verhältnis 8:5 randomisiert und so der Behandlung mit Iptacopan

bzw. einem Anti-C5-Antikörper (Eculizumab oder Ravulizumab) zugewiesen. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach dem vorherigen Anti-C5-Antikörper (Eculizumab vs. Ravulizumab) sowie der Transfusionshistorie in den letzten 6 Monaten vor Randomisierung (Transfusion erhalten vs. keine Transfusion erhalten). Nach Abschluss der randomisierten Studienphase bestand für Patienten beider Studienarme die Möglichkeit zur Behandlung mit Iptacopan in der Extensionsphase der Studie.

Nach Beendigung der Studie konnten die Patienten zur Weiterbehandlung mit Iptacopan an einem Roll-over-Extensionsprogramm teilnehmen (108), das außerdem der langfristigen Nachbeobachtung von Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit der Therapie dient.

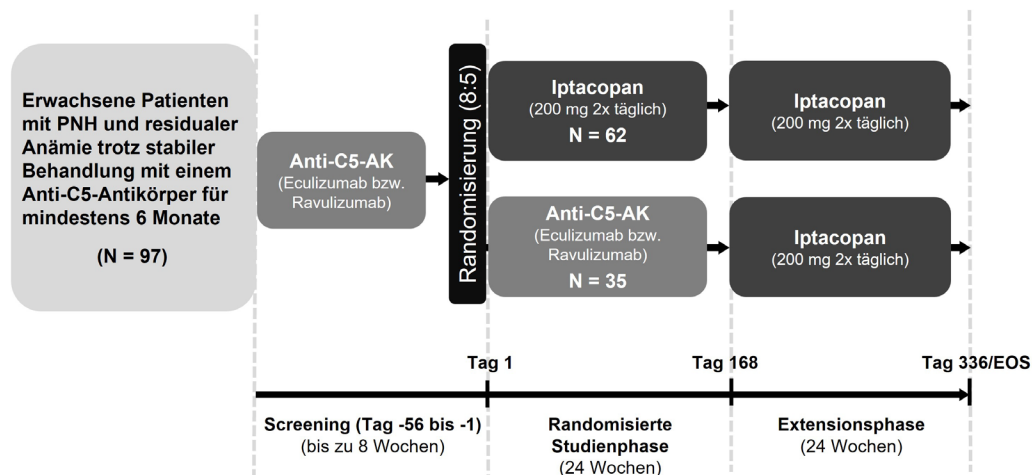


Abbildung 4: Design der Phase-III-Studie APPLY-PNH

Abkürzungen: AK, Antikörper; EOS, End of Study; N, Zahl der randomisierten Patienten; PNH, paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie.

Da in der Extensionsphase kein Vergleich gegenüber der Anti-C5-Antikörper-Behandlung mehr gegeben ist, sind für die vorliegende Nutzenbewertung primär die Ergebnisse der randomisierten Studienphase relevant. Die Ergebnisse der Extensionsphase werden lediglich, wenn relevant, ergänzend dargestellt. Auf eine detaillierte Beschreibung der Extensionsphase der Studie wird daher im Folgenden verzichtet.

Charakterisierung der Studieninterventionen

In der randomisierten Studienphase erhielten die Patienten im Interventionsarm Iptacopan zur oralen Einnahme in einer Dosierung von 200 mg zweimal täglich. Um das Risiko einer Durchbruchhämolyse gering zu halten und zugleich mögliche Carry-over-Effekte zu minimieren, wurde die erste Iptacopan-Dosis mit einer zeitlichen Überlappung von einer Woche zur Eculizumab-Behandlung bzw. zwei Wochen zur Ravulizumab-Behandlung verabreicht. Patienten im Vergleichsarm erhielten den Anti-C5-Antikörper (Eculizumab oder Ravulizumab), mit dem sie bereits vor Randomisierung behandelt worden waren, entsprechend dem vor Randomisierung erhaltenen Dosisschema. Die erste Verabreichung von Eculizumab bzw. Ravulizumab nach Studienbeginn sollte dabei mit Tag 1 der randomisierten Studienphase zusammenfallen. Die

letzte Verabreichung von Eculizumab bzw. Ravulizumab erfolgte bei der Tag-168-Visite am Ende der randomisierten Studienphase.

Nach Absolvierung der Tag-168-Visite, dem Ende der randomisierten Studienphase, bestand für alle Patienten die Möglichkeit zur (Weiter-)Behandlung mit Iptacopan in einer Dosierung von 200 mg zweimal täglich in der Extensionsphase. Die Behandlung in der Extensionsphase begann dabei jeweils an Tag 169, d. h. einen Tag nach der letzten Behandlung mit Iptacopan bzw. Eculizumab/Ravulizumab in der randomisierten Studienphase.

Aufgrund der unterschiedlichen Verabreichungsformen und -schemata der eingesetzten Wirkstoffe und der objektiven Erhebung der Mehrzahl der betrachteten Endpunkte waren Patienten und behandelndes Personal gegenüber der zugeteilten Studienintervention nicht verblindet (105, 109).

Endpunkte und Endpunkterhebung

Koprimäre Endpunkte waren der Anteil der Patienten mit Hb-Erhöhung um ≥ 2 g/dl (zwischen Tag 126 und Tag 168) sowie der Anteil der Patienten mit Hb-Erhöhung auf ≥ 12 g/dl (zwischen Tag 126 und Tag 168), jeweils bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung zwischen Tag 14 und Tag 168. Sekundäre Endpunkte umfassten den Anteil der Patienten mit Transfusionsvermeidung zwischen Tag 14 und Tag 168 sowie die Veränderung gegenüber Baseline von Hb-Wert, FACIT-Fatigue-Score, Retikulozytenzahl sowie LDH-Wert, jeweils basierend auf dem Mittelwert der Visiten zwischen Tag 126 und Tag 168. Weitere sekundäre Endpunkte waren die Durchbruchhämolyse-Rate und die Rate schwerer unerwünschter vaskulärer Ereignisse (MAVE), jeweils im Zeitraum von Tag 1 bis Tag 168, sowie Sicherheit und Verträglichkeit. Als explorativer Endpunkt wurden außerdem patientenberichtete Zielgrößen mit Hilfe der validierten Fragebögen EORTC QLQ-C30, EQ-5D-5L sowie PGI-S erhoben.

Erhebungen während der randomisierten Studienphase wurden zu den folgenden Zeitpunkten vorgenommen: Hämatologische Untersuchungen erfolgten beim Screening sowie an den Visiten zu Tag 1, Tag 7, Tag 14, Tag 28, Tag 42, Tag 56, Tag 84, Tag 112, Tag 126, Tag 140, Tag 154 und Tag 168. Patientenberichtete Zielgrößen wurden beim Screening sowie an den Visiten zu Tag 1, Tag 7 (nur FACIT-Fatigue und PGI-S), Tag 14, Tag 42, Tag 84, Tag 126, Tag 140, Tag 154 und Tag 168 erhoben. Hinsichtlich der EK-Transfusion sowie des Auftretens einer Durchbruchhämolyse, von MAVE sowie UE wurden die Patienten kontinuierlich überwacht. Bei Patienten, die die Therapie mit Iptacopan vorzeitig beendeten, wurden UE bis 7 Tage nach der letzten Dosis bzw. bis zur EOS (*End of Study*)-Visite erhoben (je nachdem, was früher eintrat). Auch bei vorzeitigem Abbruch der Behandlung sollten weiterhin alle bis zum Ende der jeweiligen Studienphase vorgesehenen Visiten absolviert werden. Eine Übersicht über die Erhebungszeitpunkte der für die Bewertung relevanten Endpunkte während der randomisierten Studienphase sowie der Extensionsphase findet sich in Tabelle 4-87 in Anhang 4-E.

Datenschnitte

Der 1. Datenschnitt wurde am 26. September 2022 protokollgemäß durchgeführt, nachdem alle Patienten die Tag-168-Visite am Ende der randomisierten Studienphase nach 24 Wochen absolviert hatten. Die Ergebnisse sind im Studienbericht (*clinical study report*, CSR) für die

primäre Endpunktanalyse dargestellt (17). Der finale 2. Datenschnitt fand am 6. März 2023 statt, nachdem alle Patienten die Tag-336-Visite am Ende der Extensionsphase nach 48 Wochen absolviert bzw. die Teilnahme an der Studie vorzeitig beendet hatten. Die Ergebnisse sind im CSR für die finale Datenanalyse dokumentiert (9).

Nach dem finalen Datenschnitt vom 6. März 2023 wurde festgestellt, dass eine EK-Transfusion innerhalb der randomisierten Studienphase bei einem bislang als transfusionsfrei gewerteten Patienten nicht in der Datenbank erfasst worden war. Aufgrund dessen wurde die Datenbank wieder geöffnet und der Datensatz entsprechend korrigiert. Die korrigierten Ergebnisse der CSR-Analysen sind in einem *Supplementary Report* dargestellt (104). Da von den Studienzentren während der Extensionsphase zusätzliche Updates auch von Daten der randomisierten Studienphase vorgenommen werden konnten, ergaben sich neben den Änderungen in Bezug auf den Endpunkt „Transfusionsvermeidung“ auch in Bezug auf andere Endpunkte zusätzlich kleine numerische Änderungen, die aufgrund der nur geringen Abweichungen jedoch keinen Einfluss auf die Interpretation der Ergebnisse haben (104).

Alle durchgeführten Analysen der Studie APPLY-PNH beruhen auf dem finalen Datensatz mit Datenbankschluss vom 6. März 2023 in der nachträglich korrigierten Fassung und werden im vorliegenden Nutzendossier ausschließlich für die bewertungsrelevante Subpopulation c dargestellt.

Studienpopulation

Die Baseline-Charakteristika der Patienten der Subpopulation c in den beiden Studienarmen waren gut ausgeglichen (Tabelle 4-21). Der überwiegende Teil der Patienten (77,3 % bzw. 68,2 %) war weißer Abstammung.

Die bewertungsrelevante Subpopulation c umfasst 66 Patienten. Davon stammen 9 Patienten (13,6 %) aus deutschen Studienzentren.

Die mediane Dauer der Erkrankung war im Iptacopan-Arm etwas länger als im Vergleichsarm (9,6 Jahre vs. 8,0 Jahre). Die Hälfte der Patienten hatte in den letzten 6 Monaten vor Randomisierung eine Transfusion erhalten. Entsprechend dem Hb-Einschlusskriterium von < 10 g/dl betrug der mediane Hb-Wert in beiden Studienarmen jeweils rund 9 g/dl. Die mittlere gesamte PNH-Erythrozyten-Klongröße betrug etwa 60 % und die mittlere gesamte PNH-Granulozyten-Klongröße etwa 93 %. Bei 22,7 % der Patienten im Iptacopan-Arm und 31,8 % der Patienten im Kontrollarm war in der Vorgeschichte mindestens ein schweres unerwünschtes vaskuläres Ereignis (MAVE) dokumentiert worden.

Eine Behandlung mit einem Anti-C5-Antikörper hatten die Patienten bereits für durchschnittlich vier Jahre erhalten. In den 6 Monaten vor Randomisierung bestand die Therapie bei 71 % der Patienten aus Eculizumab und bei 29 % der Patienten aus Ravulizumab.

Insgesamt waren die Patientenpopulationen in den beiden Therapiearmen bezüglich ihrer Baseline-Charakteristika vergleichbar.

Patientenfluss

Insgesamt schlossen 65 Patienten der **bewertungsrelevanten Subpopulation c** die Behandlung in der randomisierten Studienphase ab, 43 Patienten (97,7 %) im Iptacopan-Arm und alle 22 Patienten (100 %) im Vergleichsarm (Tabelle 4-22). Eine Patientin brach die Iptacopan-Therapie aufgrund einer Schwangerschaft ab, führte aber die Visiten bis zum Ende der randomisierten Studienphase fort. Alle 66 Patienten schlossen somit die randomisierte Studienphase wie vorgesehen ab.

Tabelle 4-22: Angaben zur Patientendisposition

APPLY-PNH (<i>Subpopulation c</i>) Patientendisposition, n (%)	Iptacopan N = 44	Anti-C5-Antikörper N = 22
Behandlung (randomisierte Behandlungsphase)		
behandelt	44 (100)	22 (100)
Behandlung abgeschlossen	43 (97,7)	22 (100)
Behandlung abgebrochen	1 (2,3)	0 (0)
aufgrund einer Schwangerschaft	1 (2,3)	0 (0)
n, Zahl der Patienten in der jeweiligen Kategorie; N, Zahl der randomisierten Patienten; PNH, paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie		

Der Patientenfluss in der APPLY-PNH-Studie ist in Anhang 4-E als CONSORT-Flow-Chart dargestellt.

Behandlungs- und Beobachtungsdauer

Bis auf eine Patientin im Iptacopan-Arm, die die Behandlung aufgrund einer Schwangerschaft vorzeitig abgebrochen hatte, schlossen alle Patienten die Behandlung mit der Studienmedikation in der randomisierten Studienphase protokollgemäß ab. Dementsprechend war auch die mediane Beobachtungsdauer in der randomisierten Studienphase mit im Median 169 Tagen in beiden Studienarmen identisch (Tabelle 4-23).

Tabelle 4-23: Angaben zur Behandlungs- und Beobachtungsdauer

APPLY-PNH (<i>Subpopulation c</i>)	Iptacopan N = 44	Anti-C5-Antikörper N = 22
Behandlungsdauer^a (Tage)		
Mittelwert (SD)	169,0 (2,35)	172,9 (7,67)
Median	169,0	169,0
Spanne (Min – Max)	166 – 183	166 – 195
a: Beobachtungsdauer = Minimum aus (Datum des Abschlusses bzw. Abbruchs der randomisierten Studienphase, Datum des Todes, Datum des Datenschnitts) – Datum der ersten Gabe der Studienmedikation + 1 Abkürzungen: CSR, clinical study report; N, Zahl der randomisierten Patienten; PNH, paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie; SD, Standardabweichung Quelle: Anhang zu Modul 4 D, Tabelle 1-1		

Folgetherapien nach Abbruch der Studienmedikation

Die Patientin, die die Studienmedikation wegen einer Schwangerschaft beenden musste, erhielt die letzte Dosis Iptacopan in der Studie an Tag 141. Ab Tag 127 wurde die Dosis reduziert, zunächst von 200 mg zweimal täglich auf 30 mg täglich und ab Tag 134 auf 10 mg täglich. Im Anschluss erhielt die Patienten wieder Eculizumab (wie vor der Studie) zur Behandlung der PNH.

Begleitmedikation

Angaben zur Begleitmedikation, die die Patienten während der randomisierten Studienphase erhielten, finden sich in Tabelle 4-24 und Tabelle 4-25.

Tabelle 4-24: Angaben zur Begleitmedikation (bei $\geq 10\%$ der Patienten in mindestens einem Studienarm)

APPLY-PNH (<i>Subpopulation c</i>)	Iptacopan N = 44	Anti-C5-Antikörper N = 22
Jegliche Begleitmedikation, n (%)^a - ATC-Level 2	43 (97,7)	22 (100,0)
Antianämika	29 (65,9)	17 (77,3)
Antithrombotische Mittel	13 (29,5)	7 (31,8)
Antihämorrhagika	5 (11,4)	2 (9,1)
Antibiotika zur systemischen Anwendung	24 (54,5)	11 (50,0)
Impfstoffe	15 (34,1)	6 (27,3)
Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung	3 (6,8)	3 (13,6)
Mittel bei Säure-bedingten Erkrankungen	9 (20,5)	4 (18,2)
Vitamine	12 (27,3)	6 (27,3)
Analgetika	9 (20,5)	6 (27,3)
Psycholeptika	3 (6,8)	3 (13,6)
Mittel mit Wirkung auf das Renin-Angiotensin-System	6 (13,6)	2 (9,1)
Alle übrigen therapeutischen Mittel	8 (18,2)	5 (22,7)
Corticosteroide zur systemischen Anwendung	7 (15,9)	2 (9,1)
Schilddrüsentherapie	5 (11,4)	0
a: Als Begleitmedikation galten alle Medikamente, die während der Behandlung mit der Studienmedikation in der randomisierten Studienphase angewandt wurden, einschließlich denjenigen, die vor Beginn der Studienbehandlung begonnen und mindestens bis zu Tag 1 der Studienbehandlung fortgesetzt wurden. Abkürzungen: ATC, Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch; n, Zahl der Patienten in der jeweiligen Kategorie; N, Zahl der randomisierten Patienten; PNH, paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie Quelle: Anhang zu Modul 4 D, Tabelle 1-4.2		

Tabelle 4-25: Angaben zur antianämischen Begleitmedikation

APPLY-PNH (<i>Subpopulation c</i>)	Iptacopan N = 44	Anti-C5-Antikörper N = 22
Antianämika, n (%)^a – ATC Level 3 und PT	29 (65,9)	17 (77,3)
Eisen-haltige Zubereitungen	5 (11,4)	1 (4,5)
Eisen(II)sulfat	1 (2,3)	0
Eisen(II)natriumcitrat	1 (2,3)	0
Eisen(III)sulfat	2 (4,5)	0
Eisen	0	1 (4,5)
Eisencarboxymaltose	1 (2,3)	0
Andere Antianämika	2 (4,5)	3 (13,6)
Darbepoetin alpha	1 (2,3)	1 (4,5)
Epoetin alpha	0	1 (4,5)

APPLY-PNH (<i>Subpopulation c</i>)	Iptacopan N = 44	Anti-C5-Antikörper N = 22
Epoetin zeta	1 (2,3)	0
Erythropoietin	0	1 (4,5)
Vitamin B ₁₂ ^b und Folsäure	27 (61,4)	17 (77,3)
Calciumfolinat	1 (2,3)	0
Folsäure	26 (59,1)	17 (77,3)
Cyanocobalamin	5 (11,4)	1 (4,5)
Mecobalamin	1 (2,3)	0
Vitamin B ₁₂ , NOS	0	2 (9,1)

a: ATC-Code B03 Antianämika; Als Begleitmedikation galten alle Medikamente, die während der Behandlung mit der Studienmedikation in der randomisierten Studienphase angewandt wurden, einschließlich denjenigen, die vor Beginn der Studienbehandlung begonnen und mindestens bis zu Tag 1 der Studienbehandlung fortgesetzt wurden.

b: Cyanocobalamin und Analoga

Abkürzungen: ATC, Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch; n, Zahl der Patienten in der jeweiligen Kategorie; N, Zahl der randomisierten Patienten; NOS, not otherwise specified; PNH, paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie; PT, Preferred Term

Quelle: Anhang zu Modul 4 D, Tabelle 1-4.2

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

In die APPLY-PNH-Studie wurden erwachsene Patienten eingeschlossen, die seit mindestens 6 Monaten mit einer stabilen Dosis eines Anti-C5-Antikörpers (Eculizumab oder Ravulizumab) behandelt wurden und dennoch eine residuale Anämie, definiert als Hb-Wert < 10 g/dl, aufwiesen.

Gegenstand des vorliegenden Dossiers ist diejenige Teilpopulation der Patienten mit PNH, die nach Vorbehandlung mit Eculizumab oder Ravulizumab für mindestens 3 Monate nach wie vor anämisch sind und bei denen **keine** klinisch relevante extravasale Hämolyse vorliegt (**Subpopulation c**). Die Subpopulationen a (nicht vorbehandelte PNH-Patienten) und b (PNH-Patienten **mit** klinisch relevanter extravasaler Hämolyse) sind zwar vom Anwendungsgebiet von Iptacopan umfasst, aufgrund der fehlenden Evidenz jedoch nicht Gegenstand der vorliegenden Bewertung.

Mit einem durchschnittlichen Alter von 52 Jahren ist Subpopulation c repräsentativ für das zu untersuchende Patientenkollektiv. So lag das mittlere Alter der Patienten in einem großen internationalen PNH-Register mit 45 Jahren zwar etwas niedriger, allerdings waren die in das Register eingeschlossenen Patienten im Gegensatz zur Studienpopulation von APPLY-PNH zu Baseline noch nicht mit einem Anti-C5-Antikörper vorbehandelt (59). In einer retrospektiven GKV-Routinedatenanalyse basierend auf der Forschungsdatenbank des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung in Berlin (InGef) lag das mittlere Alter der prävalenten erwachsenen Patienten mit PNH in den Jahren 2017 bis 2022 jeweils zwischen 55,5 Jahren und 58,4 Jahren (110). Mit einem Anteil von 32 % der Patienten ab 65 Jahren wird auch die Gruppe der älteren Patienten innerhalb der bewertungsrelevanten Subpopulation c gut abgebildet. Der überwiegenden

de Teil der in die Studie eingeschlossenen Patienten stammte zudem aus Ländern, deren medizinische Versorgungsstandards mit denen in Deutschland vergleichbar sind. Insgesamt 74 % der eingeschlossenen Patienten waren weißer Abstammung. Die Subpopulation c der APPLY-PNH-Studie spiegelt somit angemessen das im deutschen Versorgungskontext behandelte Patientenkollektiv wider.

Im Interventionsarm der Studie wurden die Patienten mit Iptacopan gemäß der in der Fachinformation empfohlenen Dosierung und Anwendung behandelt (1). Die Vergleichstherapie bestand aus der Weiterbehandlung mit dem vor Randomisierung erhaltenen Anti-C5-Antikörper (Eculizumab bzw. Ravulizumab). Dies entspricht den Vorgaben der Leitlinie, die bei Patienten ohne klinisch relevante extravasale Hämolyse (also Patienten der Subpopulation c) die Fortführung der Anti-C5-Antikörper empfiehlt (6). Die Vergleichstherapie wurde in der Studie gemäß dem vor Randomisierung erhaltenen Dosisschema verabreicht, wobei das in der Fachinformation vorgegebene Dosisintervall von 8 Wochen für Ravulizumab bzw. 14 ± 2 Tage für Eculizumab gemäß Ausschlusskriterium nicht unterschritten werden durfte (16, 111, 112). Die Dosierung von Ravulizumab erfolgte fachinformationskonform in Abhängigkeit vom Körpergewicht (siehe Tabelle 1-3 im Anhang zu Modul 4 D). Auch Eculizumab wurde bei der Mehrzahl der Patienten in Übereinstimmung mit den Vorgaben der Fachinformation in einer Dosierung von 900 mg verabreicht (17). Die Möglichkeit, bei Hinweisen auf Durchbruchhämolyse die Eculizumab-Dosis auf 1.200 mg alle 14 ± 2 Tage zu erhöhen, wird in der Leitlinie der DGHO, verschiedenen internationalen Leitlinien sowie von Expertengruppen beschrieben (6, 8, 113, 114). Die Wirksamkeit dieser Vorgehensweise ist in der Literatur belegt (115). Tatsächlich zeigen Real-World-Daten aus Deutschland, dem Vereinigten Königreich sowie den USA, dass ein relevanter Anteil der behandelten Patienten im klinischen Alltag Eculizumab in einer höheren als der zugelassenen Dosierung erhält (116-118). Die Eculizumab-Therapie in der APPLY-PNH-Studie entspricht somit der von Leitlinien empfohlenen und im Versorgungsalltag verwendeten Anwendung.

Gemäß der Leitlinie der DGHO gehören zur supportiven Therapie einer PNH neben einer Substitution von Erythrozytenkonzentrat, die Gabe von Folsäure und ggf. Vitamin B₁₂ sowie die orale Substitution von Eisen bei einem Mangel, die frühzeitige und konsequente antibiotische Therapie bakterieller Infektionen sowie eine lebenslange Antikoagulation nach stattgehabter Thrombose (6). Die Dokumentation der Begleitmedikation in Tabelle 4-24 und

Tabelle 4-25 zeigt, dass unterstützende Maßnahmen in beiden Studienarmen in vergleichbarem Umfang durchgeführt wurden. Auch begleitende Maßnahmen wurden somit in der APPLY-PNH-Studie adäquat und in Übereinstimmung mit den Therapieempfehlungen der DGHO-Leitlinie umgesetzt.

In der Gesamtschau ist somit davon auszugehen, dass die Ergebnisse der Studie uneingeschränkt auf die Versorgungssituation in Deutschland übertragen werden können.

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 4-26: 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			
APPLY-PNH	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Von einem relevanten Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist nicht auszugehen, da eine adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz vorlag, die Gruppenzuteilung verdeckt mit Hilfe eines IRT (*Interactive Response Technology*)-Systems erfolgte und es weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte gab. Aufgrund der unterschiedlichen Verabreichungsformen und -schemata der eingesetzten Wirkstoffe und der objektiven Erhebung der Mehrzahl der betrachteten Endpunkte wurde ein offenes Studiendesign gewählt (105, 109).

Allerdings führt das offene Studiendesign – insofern die Geheimhaltung der Gruppenzuteilung wie im vorliegenden Fall gewährleistet ist – nicht grundsätzlich zur Herabstufung der Aussagesicherheit, sondern ist lediglich bei der endpunktspezifischen Bewertung subjektiv erfasster Zielgrößen zu berücksichtigen (119, 120).

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für die Studie APPLY-PNH daher als „niedrig“ eingestuft. Siehe auch Tabelle 4-88 in Anhang 4-F für eine detaillierte Bewertung des Verzerrungspotenzials.

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 4-27: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität (Todesfälle)	Morbidität (Transfusionsvermeidung, Hb-Erhö- hung, EORTC QLQ-C30 Symptome, FACIT-Fatigue, EQ-5D-5L VAS, PGI-S, MAVE)	Gesundheits- bezogene Le- bensqualität (EORTC QLQ- C30 QoL)	Neben- wirkungen (UE)
APPLY-PNH	ja	ja	ja	ja

4.3.1.3.1 Mortalität (Todesfälle) – 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.

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

Tabelle 4-28: Operationalisierung von „Mortalität (Todesfälle)“

Studie	Operationalisierung
APPLY-PNH	Die Gesamtmortalität wurde in der Studie APPLY-PNH nicht als gesonderter Endpunkt erhoben. Während der Studie aufgetretene Todesfälle wurden im Rahmen der Sicherheitsanalyse erfasst und für die Nutzenbewertung in der Endpunktkategorie <i>Mortalität</i> ausgewertet. <u>Dargestellte Operationalisierung</u> • Anteil der verstorbenen Patienten. <u>Statistische Methodik</u> Da keine Ereignisse auftraten, entfällt die Darstellung der statistischen Methodik. Die Auswertung erfolgte basierend auf der FAS-Analysepopulation, die alle randomisierten Patienten umfasst. <u>Erhebung</u> Todesfälle wurden (auch bei Auftreten nach Abbruch der Studienbehandlung) kontinuierlich während der gesamten Studiendauer dokumentiert.

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 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Mortalität (Todesfälle)“ 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
APPLY-PNH	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.2).

Auch auf Endpunktebene ist nicht von einem relevanten Verzerrungspotenzial auszugehen, da die Auswertung der Daten entsprechend dem ITT-Prinzip erfolgte und es weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte gab. Aufgrund der unterschiedlichen Verabreichungsformen und -schemata der eingesetzten Wirkstoffe wurde ein offenes Studiendesign gewählt, das Verzerrungspotenzial durch die fehlende Verblindung ist jedoch als gering einzuschätzen, da die Erhebung der Gesamtmortalität unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren ist.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ deshalb als „niedrig“ eingestuft. Siehe auch Tabelle 4-88 in Anhang 4-F für eine detaillierte Bewertung des Verzerrungspotenzials.

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 APPLY-PNH traten keine 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.

Da nur eine Studie in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurde, war die Durchführung einer Meta-Analyse nicht möglich.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

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

4.3.1.3.2 Transfusionsvermeidung – RCT

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

Tabelle 4-30: Operationalisierung von „Transfusionsvermeidung“

Studie	Operationalisierung
APPLY-PNH	<u>Dargestellte Operationalisierungen</u> • Anteil der Patienten mit Transfusionsvermeidung zwischen Tag 1 und Tag 168^a. Transfusionsvermeidung bedeutet, dass dem Patienten im genannten Zeitraum keine Transfusion, der ein relevantes Symptom^b vorausging, verabreicht wurde. • Anteil der Patienten mit Transfusionsvermeidung zwischen Tag 1 und Tag 336^a. Transfusionsvermeidung bedeutet, dass dem Patienten im genannten Zeitraum keine Transfusion, der ein relevantes Symptom^b vorausging, verabreicht wurde. <i>Ergebnisse weiterer Operationalisierungen werden ergänzend im Anhang zu Modul 4 D gezeigt.</i> <u>Statistische Methodik</u> Die marginalen Responderanteile je Behandlungsarm wurden wie folgt geschätzt: 1. Für die Wahrscheinlichkeit, ein Responder (d. h. transfusionsfrei) zu sein, wurde zunächst eine logistische Regression mit Behandlung, den Stratifizierungsfaktoren und Hb-Wert zu Baseline (dichotomisiert mit dem Schwellenwert ≥ 9 g/dl) als Kovariaten geschätzt. 2. Die aus der Regression erhaltenen Maximum-Likelihood-Schätzer der Kovariaten wurden in die Modellgleichung gesetzt, um die prädiktive Responsewahrscheinlichkeit je Patient (gegeben seiner zugeteilten Behandlung) zu erhalten (marginale Standardisierung). 3. Die marginalen Responderanteile je Behandlungsarm erhält man als arithmetisches Mittel dieser patientenindividuellen prädiktiven Responsewahrscheinlichkeiten. Die Berechnung von Odds Ratio und p-Wert erfolgte unter Verwendung der marginalen Responderanteile mit Hilfe eines bedingten logistischen Regressionsmodells, d. h. bedingt auf die 4 Strata resultierend aus den beiden Stratifizierungsfaktoren (vorheriger Anti-C5-Antikörper, Transfusionshistorie in den letzten 6 Monaten vor Randomisierung), mit Behandlung und Hb-Wert zu Baseline (dichotomisiert mit dem Schwellenwert ≥ 9 g/dl) als Kovariaten. Außerdem wurden anhand des Quotienten und der Differenz der marginalen Responderanteile Relatives Risiko und Risikodifferenz abgeleitet. Die Berechnung der 95 %-Konfidenzintervalle für die marginalen Responderanteile, Relatives Risiko und Risikodifferenz erfolgte als 2,5tes und 97,5tes Perzentil durch 1000 Bootstrap-Stichproben.

Die Auswertung erfolgte ohne Verwendung von Imputationsmethoden zur Ersetzung fehlender Werte. Interkurrente Ereignisse (Behandlungsabbruch, Durchbruchhämolyse bzw. MAVE) wurden bei allen dargestellten Analysen gemäß einer „Treatment Policy“-Strategie behandelt, d. h. auch Daten, die nach Auftreten dieser Ereignisse erhoben wurden, gingen wie beobachtet in die Analyse ein und wurden nicht durch imputierte Werte ersetzt. Eine EK-Transfusion stellt für den vorliegenden Endpunkt kein interkurrentes Ereignis dar, da das Ereignis bereits bei der Endpunkt-Definition berücksichtigt wird (Patienten mit Transfusion von EK-Konzentraten, der ein relevantes Symptom vorausging wurden gemäß der Definition des Endpunktes als Non-Responder gewertet). Für Details zum Umgang mit fehlenden Werten sowie interkurrenten Ereignissen siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.

Die Auswertung erfolgte basierend auf der FAS-Analysepopulation, die alle randomisierten Patienten umfasst.

Erhebung

Die Patienten wurden während der randomisierten Studienphase sowie der Extensionsphase kontinuierlich hinsichtlich der EK-Transfusion überwacht. Hämatologische Untersuchungen zur Bestimmung des Hb-Werts erfolgten beim Screening, während der randomisierten Studienphase an Tag 1, Tag 7, Tag 14, Tag 28, Tag 42, Tag 56, Tag 84, Tag 112, Tag 126, Tag 140, Tag 154 und Tag 168 sowie während der Extensionsphase an Tag 175 (nur für Patienten des Vergleichsarms), Tag 196, Tag 224, Tag 252, Tag 280, Tag 308 und Tag 336.

Für Angaben zu den Erhebungszeitpunkten siehe auch Tabelle 4-87.

a: Die in der Studie präspezifizierten Transfusionskriterien ($Hb \leq 7$ g/dl bzw. $Hb \leq 9$ g/dl + Symptomatik) wurden hierbei nicht als Ereignis gewertet.

b: Als Beispiele im Studienprotokoll werden genannt schwere oder sich verschlechternde Fatigue, schwere oder sich verschlechternde Dyspnoe, Palpitationen, Angina pectoris oder eine Veränderung des mentalen Zustandes (z. B. Ohnmacht, Benommenheit, Verwirrtheit, Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke).

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 den Endpunkt „Transfusionsvermeidung“ 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
APPLY-PNH	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.2).

Auch auf Endpunktebene ist nicht von einem relevanten Verzerrungspotenzial auszugehen, da die Auswertung der Daten entsprechend dem ITT-Prinzip erfolgte und es weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte gab. Aufgrund der unterschiedlichen Verabreichungsformen und -schemata der eingesetzten Wirkstoffe wurde ein offenes Studiendesign gewählt, das Verzerrungspotenzial durch die fehlende Verblindung ist jedoch als gering einzuschätzen, da Transfusionen nach im Studienprotokoll festgelegten, objektiven Transfusionskriterien verabreicht wurden (Hb-Wert sowie ggf. genau definierte Symptome).

Gemäß der Vorgehensweise des IQWiG bei der Nutzenbewertung von Ravulizumab (32) wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Transfusionsvermeidung“ deshalb trotz der fehlenden Verblindung als „niedrig“ eingestuft. Siehe auch Tabelle 4-88 in Anhang 4-F für eine detaillierte Bewertung des Verzerrungspotenzials.

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

Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Endpunkt „Transfusionsvermeidung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

APPLY-PNH (Subpopulation c)	Behandlungsgruppen		Vergleich			
Transfusionsvermeidung (FAS)	Iptacopan (N = 44)	Anti-C5-Antikörper (N = 22)	Parameter	Effektschätzer	[95 %-KI]	p-Wert
Transfusionsvermeidung zwischen Tag 1 und Tag 168, nur tatsächliche Transfusionen mit Symptomen						
n / N' (%)	42 / 44 (95,5)	11 / 22 (50,0)	OR	20,12	[3,70; 109,48]	<0,001
Predict. % [95 %-KI]	93,5 [85,6; 98,5]	51,5 [32,5; 69,7]	RR	1,81	[1,31; 2,94]	
			RD	0,4166	[0,2149; 0,6136]	
Transfusionsvermeidung zwischen Tag1 und Tag 336, nur tatsächliche Transfusionen mit Symptomen						
n / N' (%)	40 / 44 (90,9)	11 / 22 (50,0)	OR	9,77	[2,38; 40,14]	0,002
Predict. % [95 %-KI]	88,9 [78,9; 96,2]	50,6 [31,4; 69,0]	RR	1,75	[1,26; 2,84]	
			RD	0,3802	[0,1743; 0,5820]	

APPLY-PNH (Subpopulation c)	Behandlungsgruppen		Vergleich			
	Iptacopan (N = 44)	Anti-C5- Antikörper (N = 22)	Para- meter	Effekt- schätzer	[95 %-KI]	p-Wert
Transfusionsver- meidung (FAS)						
Hb: Hämoglobin; KI: Konfidenzintervall; n: Zahl der Patienten mit Ereignis; N: Zahl der randomisierten Patienten; N': Zahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; PNH: paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko Analyse-Methoden: OR, RR und RD aus logistischem Regressionsmodell unter Verwendung der Firth's penalized maximum likelihood Methode: $\text{Logit}(\text{Anteil}) = \text{Behandlung} + \text{Hb-Wert zu Baseline (dichotomisiert mit dem Schwellenwert } \geq 9 \text{ g/dl)} + \text{Transfusionshistorie in den letzten 6 Monaten vor Randomisierung} + \text{vorheriger Anti-C5-Antikörper}$ Anti-C5-Antikörper war die Referenzgruppe für den Vergleich der Behandlungsgruppen. OR mit 95% Wald-KI und p-Wert aus dem Modell linearer Prädiktor der Behandlung. Die vorhergesagten Anteile, RR und RD wurden durch marginale Standardisierung aus den vorhergesagten Werten berechnet. Zunächst wurden die vorhergesagten Anteile durch marginale Standardisierung für jede Behandlungsgruppe berechnet. Dann wurden RR und RD aus den vorhergesagten Anteilen berechnet. Die Schätzungen und 95 %-KI wurden anhand des Medians und der 2,5 %- und 97,5 %-Perzentile aus 1000 Bootstrap-Stichproben ermittelt. Interkurrente Ereignisse aufgrund von Behandlungsabbrüchen, Durchbruchhämolyse-Ereignissen, MAVEs und Erythrozytentransfusionen wurden mit einer „Treatment Policy“-Strategie behandelt, d. h. Daten, die nach dem Auftreten des Ereignisses gewonnen wurden, wurden nicht durch imputierte Werte ersetzt. Fehlende Werte wurden nicht imputiert, d. h. die Analyse basierte ausschließlich auf beobachteten Daten. Datenschnitt: 06. März 2023 Quelle: Anhang zu Modul 4 D, Tabelle 2-3.1						

Wie die Ergebnisse zeigen, ergab sich für den Anteil der Patienten mit Transfusionsvermeidung sowohl zwischen Tag 1 und Tag 168 als auch zwischen Tag 1 und 336 ein **statistisch signifikanter Vorteil für Iptacopan**. Der aus dem Regressionsmodell geschätzte Anteil der transfusionsfreien Patienten lag bei 93,5 % bzw. 88,9 % im Iptacopan-Arm gegenüber 51,5 % bzw. 50,6 % im Anti-C5-Antikörper-Arm.

Der Erhalt von symptomatischen EK-Transfusionen bei Patienten unter Iptacopan- bzw. Anti-C5-Antikörper-Therapie ist in der nachfolgenden Abbildung (Swimmer Plot) dargestellt. Diese visualisiert eindrucksvoll, dass nahezu alle Patienten im Iptacopan-Arm von der Therapie mit einer langanhaltenden Freiheit von Transfusionen profitieren. Die Notwendigkeit von Transfusionen war dabei sowohl bei Patienten im Iptacopan-Arm als auch bei Patienten im Vergleichsarm, die in der Extensionsphase der Studie Iptacopan erhielten, gleichermaßen reduziert.

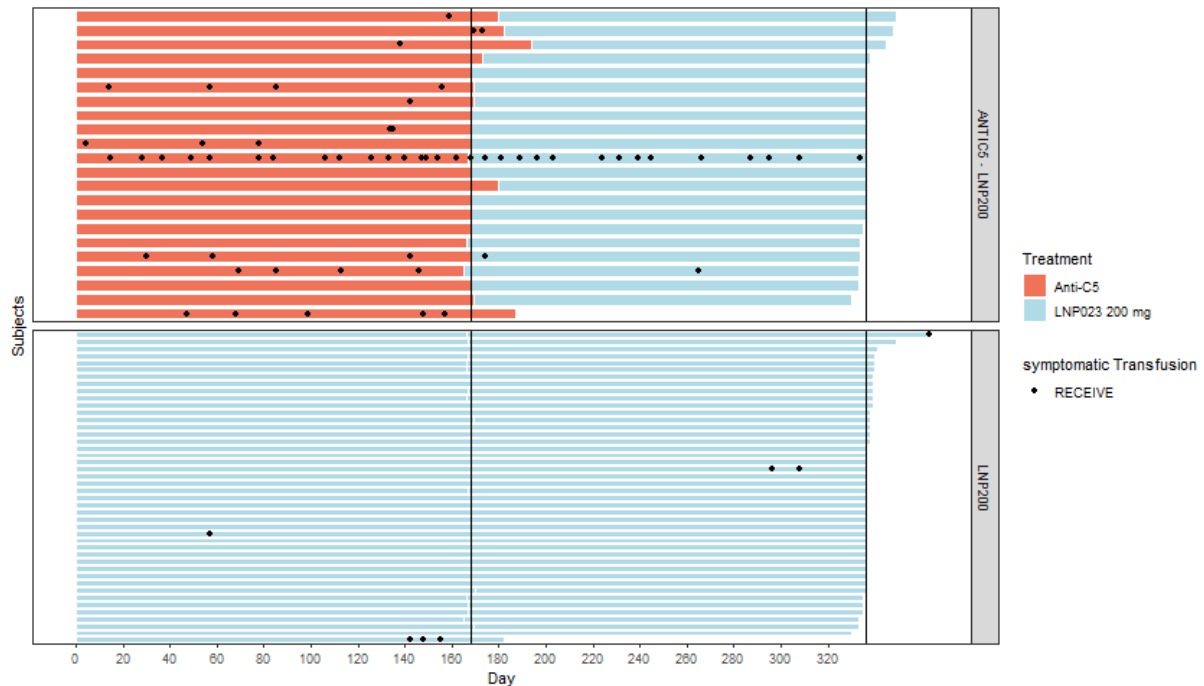


Abbildung 5: Swimmer-Plot zum Erhalt von symptomatischen Transfusionen in der Studie APPLY-PNH

Dargestellt sind jeweils Patienten unter der Behandlung mit Iptacopan (blau) bzw. einem Anti-C5-Antikörper (rot) während der randomisierten Studienphase (Tag 1 bis Tag 168) bzw. der Extensionsphase (Tag 169 bis Tag 336) der Studie APPLY-PNH. Die schwarzen Dreiecke markieren das Eintreten einer Transfusion, der ein PNH-Symptom vorausging.

Auch die weiteren dargestellten Operationalisierungen **belegen die Überlegenheit von Iptacopan gegenüber Eculizumab oder Ravulizumab in Hinblick auf die Transfusionsfreiheit** über 168 bzw. 336 Tage (siehe Anhang zu Modul 4 D).

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.

Da nur eine Studie in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurde, war die Durchführung einer Meta-Analyse nicht möglich.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.3 Hb-Erhöhung bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung – RCT

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

Tabelle 4-33: Operationalisierung von „Hb-Erhöhung bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung“

Studie	Operationalisierung
APPLY-PNH	<u>Dargestellte Operationalisierungen</u> - Anteil der Patienten mit Hb-Erhöhung um ≥ 2 g/dl (zwischen Tag 126 und Tag 168) bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung (zwischen Tag 14 und Tag 168), definiert als Anteil der Patienten, die - eine Erhöhung des Hb-Werts um ≥ 2 g/dl bei mindestens 3 von 4 Erhebungen zwischen Tag 126 und Tag 168 aufwiesen UND - zwischen Tag 14 und Tag 168 keine EK-Transfusionen erhielten bzw. keines der folgenden Transfusionskriterien erfüllten^a: - Hb-Wert ≤ 9 g/dl sowie Vorliegen klinischer Anzeichen oder Symptome eines Schweregrades, der eine Transfusion rechtfertigt^b - Hb-Wert ≤ 7 g/dl, unabhängig vom Vorliegen klinischer Anzeichen oder Symptome. - Anteil der Patienten mit Hb-Erhöhung auf ≥ 12 g/dl (zwischen Tag 126 und Tag 168) bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung (zwischen Tag 14 und Tag 168), definiert als Anteil der Patienten, die - eine Erhöhung des Hb-Werts auf ≥ 12 g/dl bei mindestens 3 von 4 Erhebungen zwischen Tag 126 und Tag 168 aufwiesen UND - zwischen Tag 14 und Tag 168 keine EK-Transfusionen erhielten bzw. keines der oben genannten Transfusionskriterien erfüllten^a. <u>Statistische Methodik</u> Die marginalen Responderanteile je Behandlungsarm wurden wie folgt geschätzt: - Für die Wahrscheinlichkeit, ein Responder nach der oben beschriebenen Definition zu sein, wurde zunächst eine logistische Regression unter Verwendung der Firth‘ Penalized Maximum Likelihood-Methode mit Behandlung, den Stratifizierungsfaktoren (vorheriger Anti-C5-Antikörper, Transfusionshistorie in den letzten 6 Monaten vor Randomisierung) und Hb-Wert zu Baseline (dichotomisiert mit dem Schwellenwert ≥ 9 g/dl) als Kovariaten geschätzt. - Die aus der Regression erhaltenen Maximum-Likelihood-Schätzer der Kovariaten wurden in die Modellgleichung gesetzt, um die prädiktive Responsewahrscheinlichkeit je Patient (gegeben seiner zugeteilten Behandlung) zu erhalten (marginale Standardisierung). - Die marginalen Responderanteile je Behandlungsarm erhält man als arithmetisches Mittel dieser patientenindividuellen prädiktiven Responsewahrscheinlichkeiten. Die Berechnung von Odds Ratio und p-Wert erfolgte unter Verwendung der marginalen Responderanteile mit Hilfe des logistischen Regressionsmodells. Außerdem wurden anhand des Quotienten und der Differenz der marginalen Responderanteile Relatives Risiko und Risikodifferenz abgeleitet. Die Berechnung der 95 %-Konfidenzintervalle für die marginalen Responderanteile, Relatives Risiko und Risikodifferenz erfolgte als 2,5tes und 97,5tes Perzentil durch 1000 Bootstrap-Stichproben. Die Auswertung erfolgte jeweils ohne Verwendung von Imputationsmethoden zur Ersetzung fehlender Werte. Interkurrente Ereignisse (Behandlungsabbruch, Durchbruchhämolyse bzw. MAVE) wurden bei allen dargestellten Analysen gemäß einer „Treatment Policy“-Strategie behandelt, d. h. auch Daten, die nach Auftreten dieser Ereignisse erhoben wurden, gingen wie

beobachtet in die Analyse ein und wurden nicht durch imputierte Werte ersetzt. Eine EK-Transfusion stellt für den vorliegenden Endpunkt kein interkurrentes Ereignis dar, da das Ereignis bereits bei der Endpunkt-Definition berücksichtigt wird (Patienten mit Transfusion von EK-Konzentraten wurden gemäß der Definition des Endpunktes als Non-Responder gewertet). Für Details zum Umgang mit fehlenden Werten sowie interkurrenten Ereignissen siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.

Die Auswertung erfolgte basierend auf der FAS-Analysepopulation, die alle randomisierten Patienten umfasst.

Erhebung

Die Patienten wurden während der randomisierten Studienphase kontinuierlich hinsichtlich der EK-Transfusion überwacht. Hämatologische Untersuchungen zur Bestimmung des Hb-Werts erfolgten beim Screening sowie an Tag 1, Tag 7, Tag 14, Tag 28, Tag 42, Tag 56, Tag 84, Tag 112, Tag 126, Tag 140, Tag 154 und Tag 168 der randomisierten Studienphase.

Für Angaben zu den Erhebungszeitpunkten siehe auch Tabelle 4-87.

a: Patienten, die eines der genannten Transfusionskriterien erfüllten, wurden in die Gruppe der Patienten ohne Transfusionsvermeidung (Non-Responder) gezählt, unabhängig davon, ob sie tatsächlich eine Transfusion erhielten oder nicht.

b: Als Beispiele im Studienprotokoll werden genannt schwere oder sich verschlechternde Fatigue, schwere oder sich verschlechternde Dyspnoe, Palpitationen, Angina pectoris oder eine Veränderung des mentalen Zustandes (z. B. Ohnmacht, Benommenheit, Verwirrtheit, Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke).

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 „Hb-Erhöhung bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung“ 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
APPLY-PNH	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.2).

Auch auf Endpunktebene ist nicht von einem relevanten Verzerrungspotenzial auszugehen, da die Auswertung der Daten entsprechend dem ITT-Prinzip erfolgte und es weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte gab. Aufgrund der unterschiedlichen Verabreichungsformen und -schemata der einge-

setzten Wirkstoffe wurde ein offenes Studiendesign gewählt, das Verzerrungspotenzial durch die fehlende Verblindung ist jedoch als gering einzuschätzen, da der Endpunkt mit Hilfe klar definierter, objektiver Kriterien erfasst wurde (Hb-Wert und genau definierte Transfusionskriterien).

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für beide Operationalisierungen des Endpunkts „Hb-Erhöhung bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung“ deshalb als „niedrig“ eingestuft. Siehe auch Tabelle 4-88 in Anhang 4-F für eine detaillierte Bewertung des Verzerrungspotenzials.

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 4-35: Ergebnisse für den Endpunkt „Hb-Erhöhung bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

APPLY-PNH (Subpopulation c)	Behandlungsgruppen		Vergleich			
Hb-Erhöhung bei Transfusionsvermeidung (FAS)	Iptacopan (N = 44)	Anti-C5-Antikörper (N = 22)	Parameter	Effektschätzer	[95 %-KI]	p-Wert
Hb-Erhöhung um ≥ 2 g/dl^a bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung^b						
n / N' (%)	37 / 44 (84,1)	0 / 22 (0,0)	OR	203,14	[12,40; >999,99]	< 0,001
Predict. % [95% CI]	82,7 [71,6; 92,0]	2,5 [1,7; 4,2]	RR	32,19	[19,71; 49,30]	
			RD	0,7999	[0,6878; 0,8895]	
Hb-Erhöhung auf ≥ 12 g/dl^a bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung^b						
n / N' (%)	31 / 44 (70,5)	0 / 22 (0,0)	OR	410,62	[14,09; >999,99]	< 0,001
Predict. % [95% CI]	68,4 [55,7; 79,7]	1,9 [1,0; 3,7]	RR	36,15	[17,63; 67,08]	
			RD	0,6644	[0,5316; 0,7772]	
Hb: Hämoglobin; KI: Konfidenzintervall; n: Zahl der Patienten mit Ereignis; N: Zahl der randomisierten Patienten; N': Zahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; PNH: paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko Analyse-Methoden: OR, RR und RD aus logistischem Regressionsmodell unter Verwendung der Firth's penalized maximum likelihood Methode: $\text{Logit}(\text{Anteil}) = \text{Behandlung} + \text{Hb-Wert zu Baseline (dichotomisiert mit dem Schwellenwert } \geq 9 \text{ g/dl)} + \text{Transfusionshistorie in den letzten 6 Monaten vor Randomisierung} + \text{vorheriger Anti-C5-Antikörper}$ Anti-C5-Antikörper war die Referenzgruppe für den Vergleich der Behandlungsgruppen. OR mit 95% Wald-KI und p-Wert aus dem Modell linearer Prädiktor der Behandlung. Die vorhergesagten Anteile, RR und RD wurden durch marginale Standardisierung aus den vorhergesagten Werten berechnet. Zunächst wurden die vorhergesagten Anteile durch marginale Standardisierung für jede Behandlungsgruppe berechnet. Dann wurden RR und RD aus den vorhergesagten Anteilen berechnet. Die Schätzungen und 95 %-KI wurden anhand des Medians und der 2,5 %- und 97,5 %-Perzentile aus 1000 Bootstrap-Stichproben ermittelt. Interkurrente Ereignisse aufgrund von Behandlungsabbrüchen, Durchbruchhämolyse-Ereignissen, MAVEs und Erythrozytentransfusionen wurden mit einer „Treatment Policy“-Strategie behandelt, d. h. Daten, die nach dem Auftreten des Ereignisses gewonnen wurden, wurden nicht durch imputierte Werte ersetzt. Fehlende Werte wurden nicht imputiert, d. h. die Analyse basierte ausschließlich auf beobachteten Daten. a: Zwischen Tag 126 und Tag 168 (bei mindestens 3 von 4 geplanten Erhebungen) b: Zwischen Tag 14 und Tag 168 Datenschnitt: 06. März 2023 Quelle: Anhang zu Modul 4 D, Tabelle 2-3.1						

Wie die Darstellung der Ergebnisse zeigt, erreichte die Studie APPLY-PNH auch in der vorliegenden Subpopulation c ihre beiden koprimären Endpunkte. Sowohl hinsichtlich einer Hb-Erhöhung um ≥ 2 g/dl als auch einer Hb-Erhöhung auf ≥ 12 g/dl bei jeweils gleichzeitiger Transfusionsvermeidung war **Iptacopan den Anti-C5-Antikörpern statistisch signifikant überlegen**.

Die Therapie mit Iptacopan führt zu einer klinisch relevanten Erhöhung und Normalisierung des Hb-Werts, ohne dass hierfür EK-Transfusionen erforderlich sind.

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.

Da nur eine Studie in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurde, war die Durchführung einer Meta-Analyse nicht möglich.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.4 Fatigue (FACIT-Fatigue) – RCT

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

Tabelle 4-36: Operationalisierung von „Fatigue (FACIT-Fatigue)“

Studie	Operationalisierung
APPLY-PNH	Die Erhebung von Fatigue erfolgte mit Hilfe des FACIT-Fatigue-Fragebogens (Version 4). Das Instrument besteht aus 13 Items, mit denen das Ausmaß der Fatigue und die hierdurch bedingte Beeinträchtigung alltäglicher Aktivitäten und Funktionen in den letzten 7 Tagen selbstberichtet erhoben werden. Die einzelnen Items werden dabei auf einer 5-Punkte-Likert-Skala beantwortet (0 = überhaupt nicht; 4 = sehr). Durch Berechnung der Mittelwerte der vorhandenen Antworten und Multiplikation mit 13 wird der FACIT-Fatigue-Score berechnet. Dieser kann demnach Werte zwischen 0 und 52 annehmen, wobei höhere Werte geringere Beschwerden anzeigen. <u>Dargestellte Operationalisierungen</u> • Veränderung gegenüber Baseline mittels MMRM-Analyse zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten sowie als Mittelwert der Visiten zwischen Tag 126 und Tag 168 • Grafische Darstellung der Veränderung gegenüber Baseline mittels MMRM-Analyse zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten <i>Ergebnisse weiterer Operationalisierungen werden ergänzend im Anhang zu Modul 4 D gezeigt.</i> <u>Statistische Methodik</u> Die Analyse der Änderung gegenüber Baseline erfolgte mit Hilfe eines MMRM mit den Stratifizierungsfaktoren (vorheriger Anti-C5-Antikörper, Transfusionshistorie in den letzten 6 Monaten vor Randomisierung), der Visite, der Behandlung und dem Baseline-Wert als feste Effekte sowie den Interaktionstermen Visite*Behandlung und Visite*Baseline-Wert. Zur Analyse wurde eine unstrukturierte Kovarianzmatrix verwendet. Basierend auf der MMRM-Analyse wurde die Least-Square-Mittelwertdifferenz mit zugehörigem 95 %-Konfidenzintervall sowie der p-Wert berechnet. Die Auswertung erfolgte jeweils ohne Verwendung von Imputationsmethoden zur Ersetzung fehlender Werte. Interkurrente Ereignisse (Behandlungsabbruch, Durchbruchhämolyse, MAVE bzw. EK-Transfusion) wurden gemäß einer „Treatment Policy“-Strategie behandelt, d. h. auch

Daten, die nach Auftreten dieser Ereignisse erhoben wurden, gingen wie beobachtet in die Analyse ein und wurden nicht durch imputierte Werte ersetzt. Für Details zum Umgang mit fehlenden Werten sowie interkurrenten Ereignissen siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.

Die Auswertung erfolgte basierend auf der FAS-Analysepopulation, die alle randomisierten Patienten umfasst. In die Analyse gingen dabei alle Patienten ein, für die zu Baseline sowie mindestens einem Folgezeitpunkt eine Erhebung vorlag.

Erhebung

Der FACIT-Fatigue wurde beim Screening sowie an Tag 1, Tag 7, Tag 14, Tag 42, Tag 84, Tag 126, Tag 140, Tag 154 und Tag 168 der randomisierten Studienphase ausgefüllt.

Für Angaben zu den Erhebungszeitpunkten siehe auch Tabelle 4-87.

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 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Fatigue (FACIT-Fatigue)“ 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
APPLY-PNH	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.2).

Aufgrund des offenen Studiendesigns kann eine Verzerrung der Ergebnisse dieses subjektiv erhobenen Endpunkts nicht ausgeschlossen werden.

Weitere Faktoren, die zu einem erhöhten endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial führen würden, liegen nicht vor. Die Auswertung der Daten erfolgte entsprechend dem ITT-Prinzip und es gab weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte. Die Rücklaufquoten waren bis zum Ende der randomisierten Studienphase in beiden Studienarmen hoch (Tabelle 4-38). Der Anteil fehlender Werte ist somit gering. Da das Fehlen von Werten überwiegend durch technische Probleme im Zusammenhang mit der Benutzung des elektronischen Erhebungssystems zurückzuführen war (49), kann für den Hauptteil fehlender Werte außerdem angenommen werden, dass ihr Fehlen zufällig ist. Von einer relevanten Verzerrung der Ergebnisse durch fehlende Werte ist – auch vor dem Hintergrund der Größe des beobachteten Effekts – somit nicht auszugehen.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Fatigue (FACIT-Fatigue)“ aufgrund des offenen Studiendesigns als „hoch“ eingestuft. Siehe auch Tabelle 4-88 in Anhang 4-F für eine detaillierte Bewertung des Verzerrungspotenzials.

4.3.1.3.4.1 Rücklaufquoten für den Fragebogen FACIT-Fatigue

Tabelle 4-38: Rücklaufquoten für den Fragebogen FACIT-Fatigue

APPLY-PNH (<i>Subpopulation c</i>)	Behandlungsgruppen		
FACIT-Fatigue (FAS)	Iptacopan (N = 44) n (%)	Anti-C5-Antikörper (N = 22) n (%)	Gesamt (N = 66) n (%)
FACIT-Fatigue			
Baseline	44 (100,0)	21 (95,5)	65 (98,5)
Tag 7	42 (95,5)	15 (68,2)	57 (86,4)
Tag 14	39 (88,6)	17 (77,3)	56 (84,8)
Tag 42	44 (100,0)	20 (90,9)	64 (97,0)
Tag 84	40 (90,9)	17 (77,3)	57 (86,4)
Tag 126	41 (93,2)	17 (77,3)	58 (87,9)
Tag 140	42 (95,5)	16 (72,7)	58 (87,9)
Tag 154	41 (93,2)	16 (72,7)	57 (86,4)
Tag 168	42 (95,5)	18 (81,8)	60 (90,9)
Baseline und mindestens ein Folgezeitpunkt	44 (100,0)	21 (95,5)	65 (98,5)
FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; n: Zahl der Patienten mit ausgefülltem Fragebogen; N: Zahl der randomisierten Patienten			
Die Anzahl der Rückläufer ist die Anzahl der Patienten mit nicht fehlenden Daten bei der jeweiligen Visite.			
N ist der Nenner für die Berechnung des Prozentsatzes (%).			
Datenschnitt: 06. März 2023			
Quelle: Anhang zu Modul 4 D, Tabelle 1-2.1			

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.

4.3.1.3.4.2 Fatigue (FACIT-Fatigue) – MMRM

Tabelle 4-39: Ergebnisse für den Endpunkt „Fatigue (FACIT-Fatigue)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

APPLY-PNH (Subpopulation c)	Behandlungsgruppen		Vergleich		
<i>FACIT-Fatigue – MMRM (FAS)</i>	Iptacopan (N = 44)	Anti-C5-Antikörper (N = 22)	Adj. Mittelwert- differenz	[95 %-KI]	p-Wert
FACIT Fatigue					
	N' LS Mean (SE)	N' LS Mean (SE)			
Tag 7	42 2,85 (0,99)	15 1,31 (1,64)	1,53	[-2,28; 5,34]	0,424
Tag 14	39 3,75 (0,88)	17 0,17 (1,31)	3,58	[0,51; 6,64]	0,023
Tag 42	44 6,70 (1,06)	20 -3,96 (1,58)	10,65	[6,89; 14,41]	<0,001
Tag 84	40 6,40 (1,08)	17 -0,79 (1,63)	7,20	[3,31; 11,08]	<0,001
Tag 126	41 6,10 (0,92)	17 -1,32 (1,38)	7,43	[4,18; 10,67]	<0,001
Tag 140	42 5,08 (1,10)	16 -3,88 (1,72)	8,96	[4,94; 12,98]	<0,001
Tag 154	41 6,22 (1,23)	16 -1,02 (1,91)	7,23	[2,73; 11,74]	0,002
Tag 168	42 5,93 (1,19)	18 -1,79 (1,81)	7,72	[3,43; 12,01]	<0,001
Tag 126 - 168	44 5,95 (0,94)	19 -1,89 (1,41)	7,83	[4,51; 11,16]	<0,001
Hedges' G*			1,29	[0,71; 1,88]	
*: Das KI zum Effektschätzer Hedges' G liegt vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs (-0,2 – 0,2) FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; LS mean: least square mean; MMRM: mixed model with repeated measures; N: Anzahl der Patienten im Analyseset; N': Anzahl der Patienten mit auswertbarem Baseline- und Post-Baseline-Wert bei der Visite; SE: Standardfehler (standard error) Analysemethoden: Adjustierte Mittelwertdifferenz (LS mean) gegenüber Baseline, ermittelt aus MMRM mit unstrukturierter Kovarianzmatrix: Veränderung gegenüber Baseline = Behandlung + Visite + Behandlung * Visite + Baseline-Wert + Baseline-Wert * Visite + Transfusionshistorie in den letzten 6 Monaten vor Randomisierung + vorheriger Anti-C5-Antikörper Anti-C5-Antikörper war die Referenzgruppe für den Vergleich der Behandlungsgruppen. LS Means und Vergleiche an Tag 126 - 168 wurden als lineare Funktion der Parameterschätzungen berechnet. Patienten mit einem auswertbaren Baseline-Wert und mindestens einem auswertbaren Post-Baseline-Wert wurden in die Analyse einbezogen. Hedges' G wurde berechnet als modellierte adjustierte Mittelwertdifferenz / gepoolte SD mit gepoolter SD = SE / sqrt (1/n1 + 1/n2), wobei SE der Standardfehler der adjustierten Mittelwertdifferenz und n1 und n2 die Anzahl der in die Analyse einbezogenen Patienten zwischen Tag 126 und 168 in Behandlungsgruppe 1 bzw. 2 sind. Interkurrente Ereignisse aufgrund von Behandlungsabbrüchen, Durchbruchhämolyse-Ereignissen, MAVEs und Erythrozyten-transfusionen wurden mit einer „Treatment Policy“-Strategie behandelt, d. h. Daten, die nach dem Auftreten des Ereignisses gewonnen wurden, wurden nicht durch imputierte Werte ersetzt. Fehlende Werte wurden nicht imputiert, d. h. die Analyse basierte ausschließlich auf beobachteten Daten. Datenschnitt: 06. März 2023 Quelle: Anhang zu Modul 4 D, Tabelle 3-1.2					

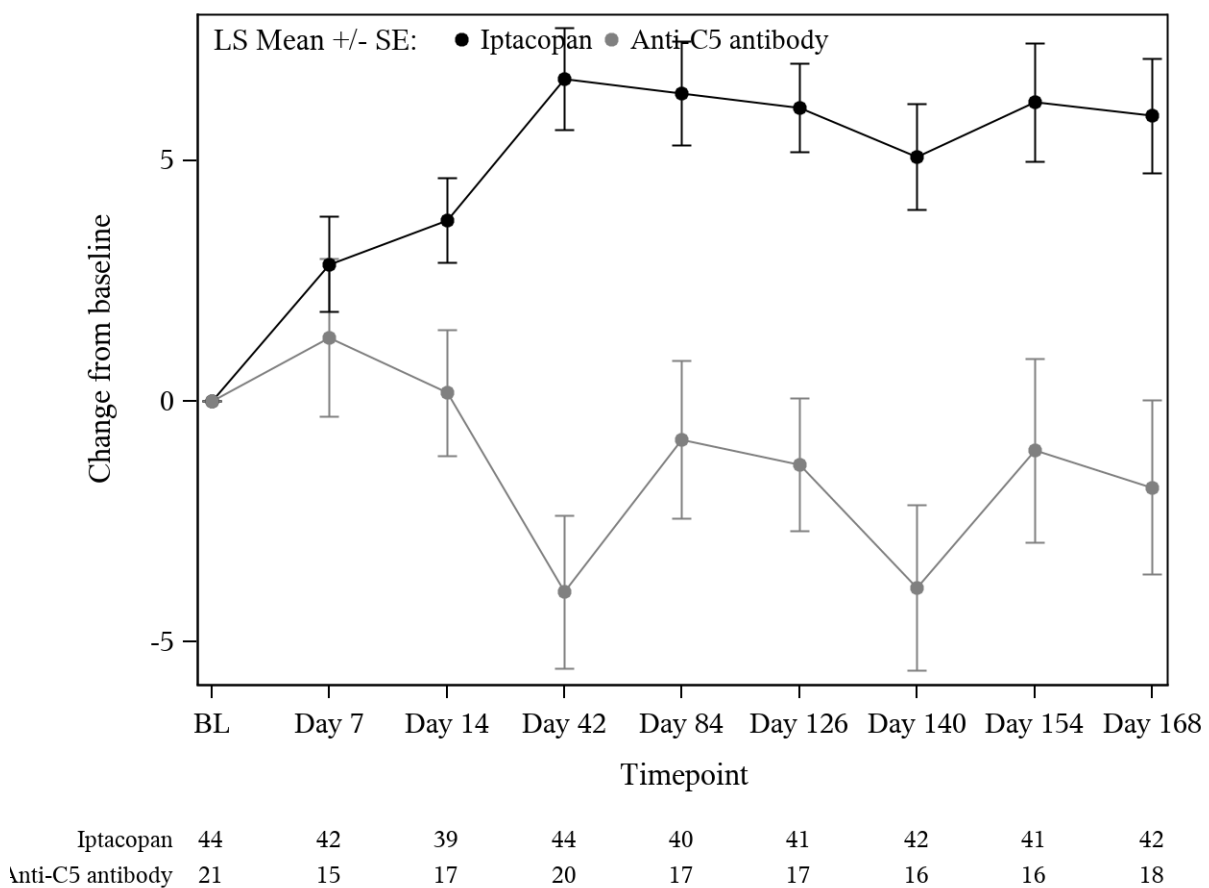


Abbildung 6: Zeitverlauf für den Endpunkt „Fatigue (FACIT-Fatigue) – MMRM“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: Anhang zu Modul 4 D, Figure 3-1.2 Line Chart of LS Mean Change from Baseline

Die Auswertung der stetigen Daten mittels MMRM-Analyse zeigt eine **statistisch signifikante Überlegenheit von Iptacopan** hinsichtlich der Verbesserung der Fatigue gegenüber einer Behandlung mit Anti-C5-Antikörpern, wobei das Konfidenzintervall der Mittelwertdifferenz vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs liegt. Dabei war der relevante Unterschied zwischen den Behandlungsarmen bereits innerhalb weniger Wochen nach Therapiebeginn zu verzeichnen und hielt bis zum Ende der Behandlungsphase nach 168 Tagen an.

Die Ergebnisse der APPLY-PNH-Studie belegen somit in der bewertungsrelevanten Subpopulation c eine ebenso deutliche wie langanhaltende Verbesserung der Fatigue, die eines der zentralen und am stärksten belastenden Symptome der PNH-Erkrankung darstellt (36-38).

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.

Da nur eine Studie in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurde, war die Durchführung einer Meta-Analyse nicht möglich.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.5 Krankheitssymptomatik (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 4-40: Operationalisierung von „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)“

Studie	Operationalisierung
APPLY-PNH	Die Erhebung der Krankheitssymptomatik erfolgte mit Hilfe des EORTC QLQ-C30 (Version 3). Dieser enthält 8 Symptomskalen zur Erfassung der Symptome Fatigue, Dyspnoe, Schmerzen, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Übelkeit / Erbrechen, Obstipation und Diarrhö, die jeweils separat ausgewertet werden. Der Bezugszeitraum ist die vergangene Woche. Die einzelnen Items werden auf einer Skala von 1 bis 4 bewertet, die zur Auswertung in eine Skala von 0 bis 100 transformiert wird. Höhere Werte sind dabei mit einer stärker ausgeprägten Symptomatik gleichzusetzen. <u>Dargestellte Operationalisierungen</u> • Veränderung gegenüber Baseline mittels MMRM-Analyse zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten sowie als Mittelwert der Visiten zwischen Tag 126 und Tag 168 für die Skalen Fatigue, Dyspnoe, Schmerzen und Schlaflosigkeit • Grafische Darstellung der Veränderung gegenüber Baseline mittels MMRM-Analyse zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten für die Skalen Fatigue, Dyspnoe, Schmerzen und Schlaflosigkeit <i>Ergebnisse weiterer Operationalisierungen werden ergänzend im Anhang zu Modul 4 D gezeigt.</i> <u>Statistische Methodik</u> Die Analyse der Änderung gegenüber Baseline erfolgte mit Hilfe eines MMRM mit den Stratifizierungsfaktoren (vorheriger Anti-C5-Antikörper, Transfusionshistorie in den letzten 6 Monaten vor Randomisierung), der Visite, der Behandlung und dem Baseline-Wert als feste Effekte sowie den Interaktionstermen Visite*Behandlung und Visite*Baseline-Wert. Zur Analyse wurde eine unstrukturierte Kovarianzmatrix verwendet. Basierend auf der MMRM-Analyse wurde die Least-Square-Mittelwertdifferenz mit zugehörigem 95 %-Konfidenzintervall sowie der p-Wert berechnet. Die Auswertung erfolgte ohne Verwendung von Imputationsmethoden zur Ersetzung fehlender Werte. Interkurrente Ereignisse (Behandlungsabbruch, Durchbruchhämolyse, MAVE bzw. EK-Transfusion) wurden gemäß einer „Treatment Policy“-Strategie behandelt, d. h. auch Daten, die nach Auftreten dieser Ereignisse erhoben wurden, gingen wie beobachtet in die Analyse ein und

wurden nicht durch imputierte Werte ersetzt. Für Details zum Umgang mit fehlenden Werten sowie interkurrenten Ereignissen siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.

Die Auswertung erfolgte basierend auf der FAS-Analysepopulation, die alle randomisierten Patienten umfasst. In die Analyse gingen dabei alle Patienten ein, für die zu Baseline sowie mindestens einem Folgezeitpunkt eine Erhebung vorlag.

Erhebung

Der EORTC QLQ-C30 wurde beim Screening sowie an Tag 1, Tag 14, Tag 42, Tag 84, Tag 126, Tag 140, Tag 154 und Tag 168 der randomisierten Studienphase ausgefüllt.

Für Angaben zu den Erhebungszeitpunkten siehe auch Tabelle 4-87.

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 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (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
APPLY-PNH	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.2).

Aufgrund des offenen Studiendesigns kann eine Verzerrung der Ergebnisse dieses subjektiv erhobenen Endpunkts nicht ausgeschlossen werden.

Weitere Faktoren, die zu einem erhöhten endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial führen würden, liegen jedoch nicht vor. Die Auswertung der Daten erfolgte entsprechend dem ITT-Prinzip und es gab weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte. Die Rücklaufquoten waren bis zum Ende der randomisierten Studienphase in beiden Studienarmen hoch (Tabelle 4-42). Der Anteil fehlender Werte ist somit gering. Da das Fehlen von Werten zudem überwiegend durch technische Probleme im Zusammenhang mit der Benutzung des elektronischen Erhebungssystems zurückzuführen war (49), kann für den Hauptteil fehlender Werte angenommen werden, dass ihr Fehlen zufällig war. Von einer relevanten Verzerrung der Ergebnisse durch fehlende Werte ist – auch vor dem Hintergrund der Größe der beobachteten Effekte – somit nicht auszugehen.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)“ aufgrund des offenen Studiendesigns als „hoch“ eingestuft. Siehe auch Tabelle 4-88 in Anhang 4-F für eine detaillierte Bewertung des Verzerrungspotenzials.

4.3.1.3.5.1 Rücklaufquoten für den Fragebogen EORTC QLQ-C30

Tabelle 4-42: Rücklaufquoten für den Fragebogen EORTC QLQ-C30

APPLY-PNH (<i>Subpopulation c</i>)	Behandlungsgruppen		
EORTC QLQ-C30 (FAS)	Iptacopan (N = 44) n (%)	Anti-C5-Antikörper (N = 22) n (%)	Gesamt (N = 66) n (%)
EORTC QLQ-C30			
Baseline	44 (100,0)	21 (95,5)	65 (98,5)
Tag 14	39 (88,6)	17 (77,3)	56 (84,8)
Tag 42	44 (100,0)	20 (90,9)	64 (97,0)
Tag 84	40 (90,9)	17 (77,3)	57 (86,4)
Tag 126	41 (93,2)	17 (77,3)	58 (87,9)
Tag 140	42 (95,5)	16 (72,7)	58 (87,9)
Tag 154	41 (93,2)	16 (72,7)	57 (86,4)
Tag 168	42 (95,5)	18 (81,8)	60 (90,9)
Baseline und mindestens ein Folgezeitpunkt	44 (100,0)	21 (95,5)	65 (98,5)
EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Core 30; FAS: Full Analysis Set; n: Zahl der Patienten mit ausgefülltem Fragebogen; N: Zahl der randomisierten Patienten Die Anzahl der Rückläufer ist die Anzahl der Patienten mit nicht fehlenden Daten bei der jeweiligen Visite. N ist der Nenner für die Berechnung des Prozentsatzes (%). Datenschnitt: 06. März 2023 Quelle: Anhang zu Modul 4 D, Tabelle 1-2.2			

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.

4.3.1.3.5.2 Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30) – MMRM

Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

APPLY-PNH (Subpopulation c)	Behandlungsgruppen		Vergleich		
<i>EORTC QLQ-C30 Symptome–MMRM (FAS)</i>	Iptacopan (N = 44)	Anti-C5-Antikörper (N = 22)	Adj. Mittelwert- differenz	[95 %-KI]	p-Wert
EORTC QLQ-C30 – Fatigue					
	N' LS Mean (SE)	N' LS Mean (SE)			
Tag 14	39 -10,11 (2,64)	17 -2,88 (3,97)	-7,24	[-16,60; 2,12]	0,127
Tag 42	44 -15,41 (2,56)	20 6,45 (3,85)	-21,86	[-30,96; -12,76]	<0,001
Tag 84	40 -15,72 (2,76)	17 0,79 (4,22)	-16,51	[-26,49; -6,54]	0,002
Tag 126	41 -15,58 (2,24)	17 1,17 (3,35)	-16,74	[-24,59; -8,90]	<0,001
Tag 140	42 -13,92 (2,60)	16 5,12 (4,07)	-19,04	[-28,54; -9,55]	<0,001
Tag 154	41 -14,43 (3,14)	16 -0,10 (4,93)	-14,34	[-25,93; -2,74]	0,016
Tag 168	42 -13,99 (2,80)	18 -0,90 (4,27)	-13,09	[-23,18; -3,00]	0,012
Tag 126 – 168	44 -14,70 (2,25)	19 1,11 (3,39)	-15,80	[-23,73; -7,87]	<0,001
Hedges' G*			-1,09	[-1,66; -0,52]	
EORTC QLQ-C30 – Schmerzen					
	N' LS Mean (SE)	N' LS Mean (SE)			
Tag 14	39 0,01 (2,74)	17 -0,98 (4,14)	0,99	[-8,88; 10,85]	0,841
Tag 42	44 -1,44 (3,00)	20 8,38 (4,51)	-9,82	[-20,61; 0,97]	0,074
Tag 84	40 -1,98 (2,48)	17 5,37 (3,84)	-7,35	[-16,38; 1,68]	0,109
Tag 126	41 -2,15 (2,16)	17 1,91 (3,22)	-4,06	[-11,69; 3,57]	0,290
Tag 140	42 0,48 (2,92)	16 7,85 (4,47)	-7,37	[-17,99; 3,26]	0,170
Tag 154	41 -0,19 (2,60)	16 -0,98 (3,99)	0,78	[-8,62; 10,19]	0,868
Tag 168	42 -0,50 (2,68)	18 4,64 (4,03)	-5,14	[-14,73; 4,45]	0,287
Tag 126 - 168	44 -1,17 (2,19)	19 2,77 (3,21)	-3,94	[-11,57; 3,68]	0,304
Hedges' G			-0,29	[-0,83; 0,26]	
EORTC QLQ-C30 – Dyspnoe					
	N' LS Mean (SE)	N' LS Mean (SE)			
Tag 14	39 -15,47 (3,25)	17 4,87 (4,85)	-20,34	[-31,74; -8,93]	<0,001
Tag 42	44 -18,41 (3,39)	20 5,40 (5,06)	-23,81	[-35,75; -11,87]	<0,001
Tag 84	40 -19,71 (3,38)	17 6,70 (5,16)	-26,41	[-38,60; -14,22]	<0,001
Tag 126	41 -18,34 (3,33)	17 5,13 (5,06)	-23,47	[-35,34; -11,61]	<0,001
Tag 140	42 -16,46 (3,39)	16 4,88 (5,33)	-21,34	[-33,75; -8,93]	0,001
Tag 154	41 -17,53 (2,81)	16 1,72 (4,35)	-19,26	[-29,35; -9,16]	<0,001
Tag 168	42 -19,18 (3,01)	18 0,71 (4,58)	-19,89	[-30,57; -9,20]	<0,001
Tag 126 - 168	44 -18,05 (2,54)	19 2,94 (3,82)	-20,99	[-29,81; -12,16]	<0,001
Hedges' G*			-1,31	[-1,89; -0,72]	

APPLY-PNH (Subpopulation c)	Behandlungsgruppen		Vergleich		
EORTC QLQ-C30 Symptome–MMRM (FAS)	Iptacopan (N = 44)	Anti-C5-Antikörper (N = 22)	Adj. Mittelwert- differenz	[95 %-KI]	p-Wert
EORTC QLQ-C30 – Schlaflosigkeit					
	N' LS Mean (SE)	N' LS Mean (SE)			
Tag 14	39 -6,47 (2,99)	17 -6,80 (4,52)	0,33	[-10,23; 10,90]	0,950
Tag 42	44 -7,06 (3,10)	20 -6,27 (4,56)	-0,78	[-11,51; 9,95]	0,884
Tag 84	40 -8,86 (2,94)	17 -3,90 (4,45)	-4,96	[-15,32; 5,40]	0,342
Tag 126	41 -11,38 (3,15)	17 -4,40 (4,82)	-6,97	[-18,26; 4,32]	0,221
Tag 140	42 -7,92 (3,75)	16 -7,58 (5,98)	-0,34	[-14,30; 13,62]	0,961
Tag 154	41 -8,75 (4,03)	16 -3,09 (6,36)	-5,67	[-20,52; 9,19]	0,448
Tag 168	42 -10,25 (3,49)	18 -0,92 (5,29)	-9,33	[-21,78; 3,12]	0,139
Tag 126 - 168	44 -9,65 (2,67)	19 -4,07 (4,04)	-5,58	[-14,96; 3,80]	0,239
Hedges' G			-0,33	[-0,87; 0,21]	
*: Das KI zum Effektschätzer Hedges' G liegt vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs (-0,2 – 0,2) EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Core 30; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; LS mean: least square mean; MMRM: mixed model with repeated measures; N: Anzahl der Patienten im Analyseset; N': Anzahl der Patienten mit auswertbarem Baseline- und Post-Baseline-Wert bei der Visite; SE: Standardfehler (standard error) Analysemethoden: Adjustierte Mittelwertdifferenz (LS mean) gegenüber Baseline, ermittelt aus MMRM mit unstrukturierter Kovarianzmatrix: Veränderung gegenüber Baseline = Behandlung + Visite + Behandlung * Visite + Baseline-Wert + Baseline-Wert * Visite + Transfusionshistorie in den letzten 6 Monaten vor Randomisierung + vorheriger Anti-C5-Antikörper Anti-C5-Antikörper war die Referenzgruppe für den Vergleich der Behandlungsgruppen. LS Means und Vergleiche an Tag 126 - 168 wurden als lineare Funktion der Parameterschätzungen berechnet. Patienten mit einem auswertbaren Baseline-Wert und mindestens einem auswertbaren Post-Baseline-Wert wurden in die Analyse einbezogen. Hedges' G wurde berechnet als modellierte adjustierte Mittelwertdifferenz / gepoolte SD mit gepoolter SD = SE / sqrt (1/n1 + 1/n2), wobei SE der Standardfehler der adjustierten Mittelwertdifferenz und n1 und n2 die Anzahl der in die Analyse einbezogenen Patienten zwischen Tag 126 und 168 in Behandlungsgruppe 1 bzw. 2 sind. Interkurrente Ereignisse aufgrund von Behandlungsabbrüchen, Durchbruchhämolyse-Ereignissen, MAVEs und Erythrozyten-transfusionen wurden mit einer „Treatment Policy“-Strategie behandelt, d. h. Daten, die nach dem Auftreten des Ereignisses gewonnen wurden, wurden nicht durch imputierte Werte ersetzt. Fehlende Werte wurden nicht imputiert, d. h. die Analyse basierte ausschließlich auf beobachteten Daten. Datenschnitt: 06. März 2023 Quelle: Anhang zu Modul 4 D, Tabelle 3-2.2					

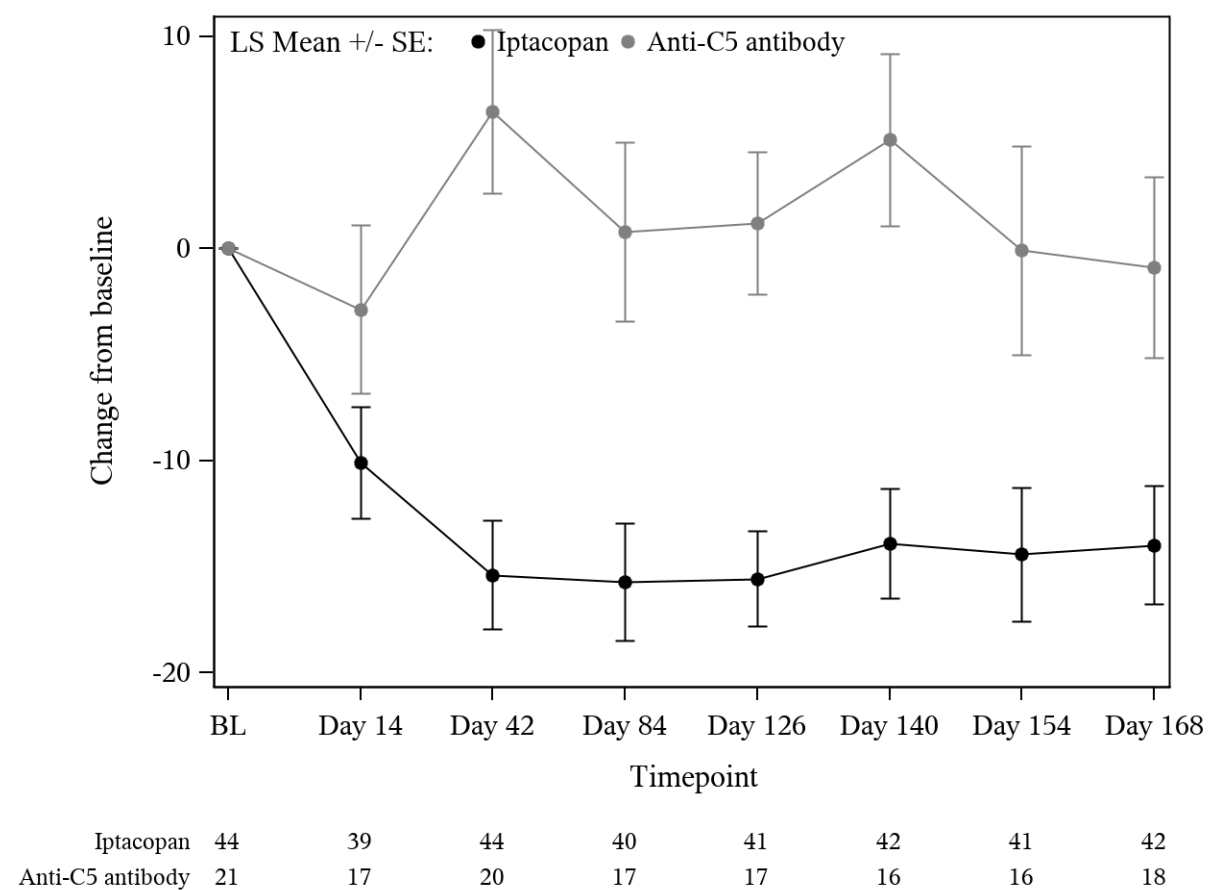


Abbildung 7: Zeitverlauf für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30) Fatigue – MMRM“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: Anhang zu Modul 4 D, Figure 3-2.2 Line Chart of LS Mean Change from Baseline

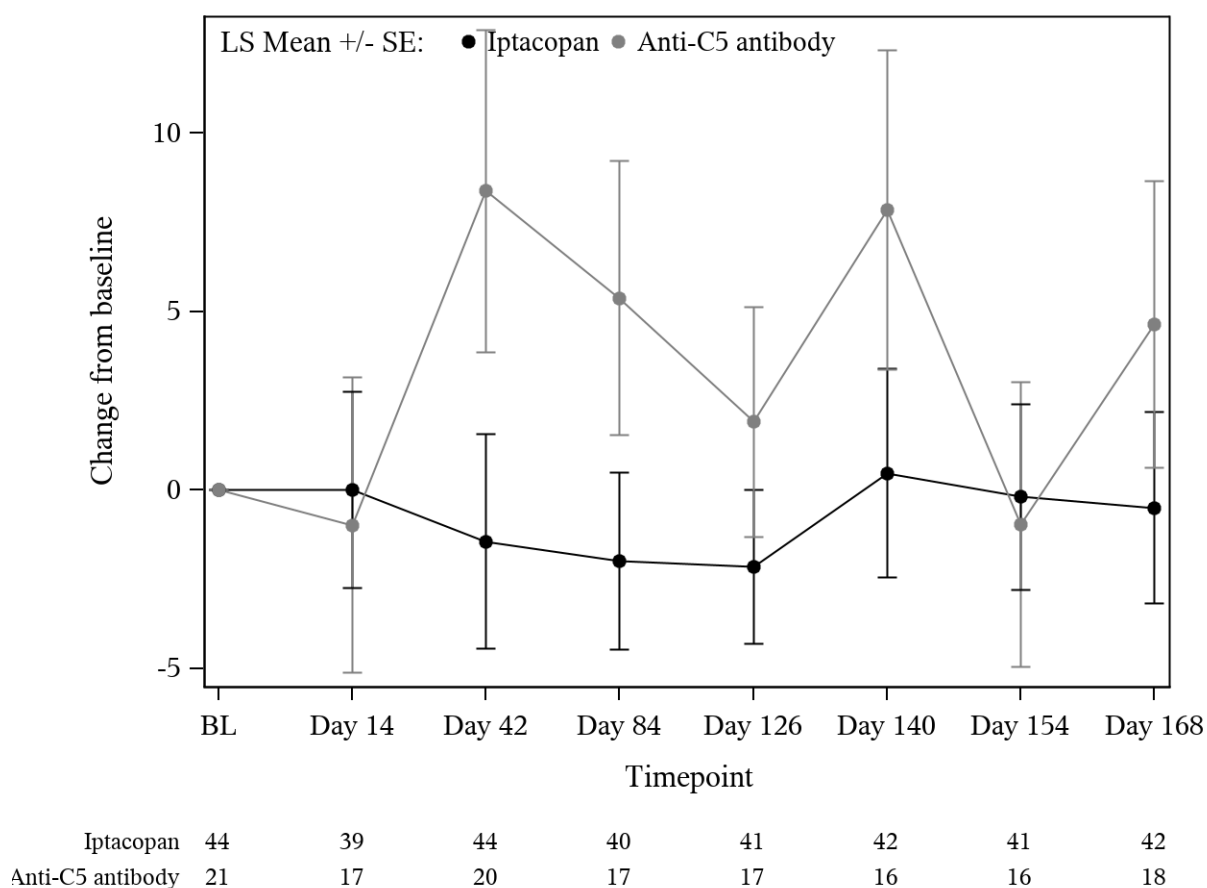


Abbildung 8: Zeitverlauf für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30) Schmerzen – MMRM“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: Anhang zu Modul 4 D, Figure 3-2.2 Line Chart of LS Mean Change from Baseline

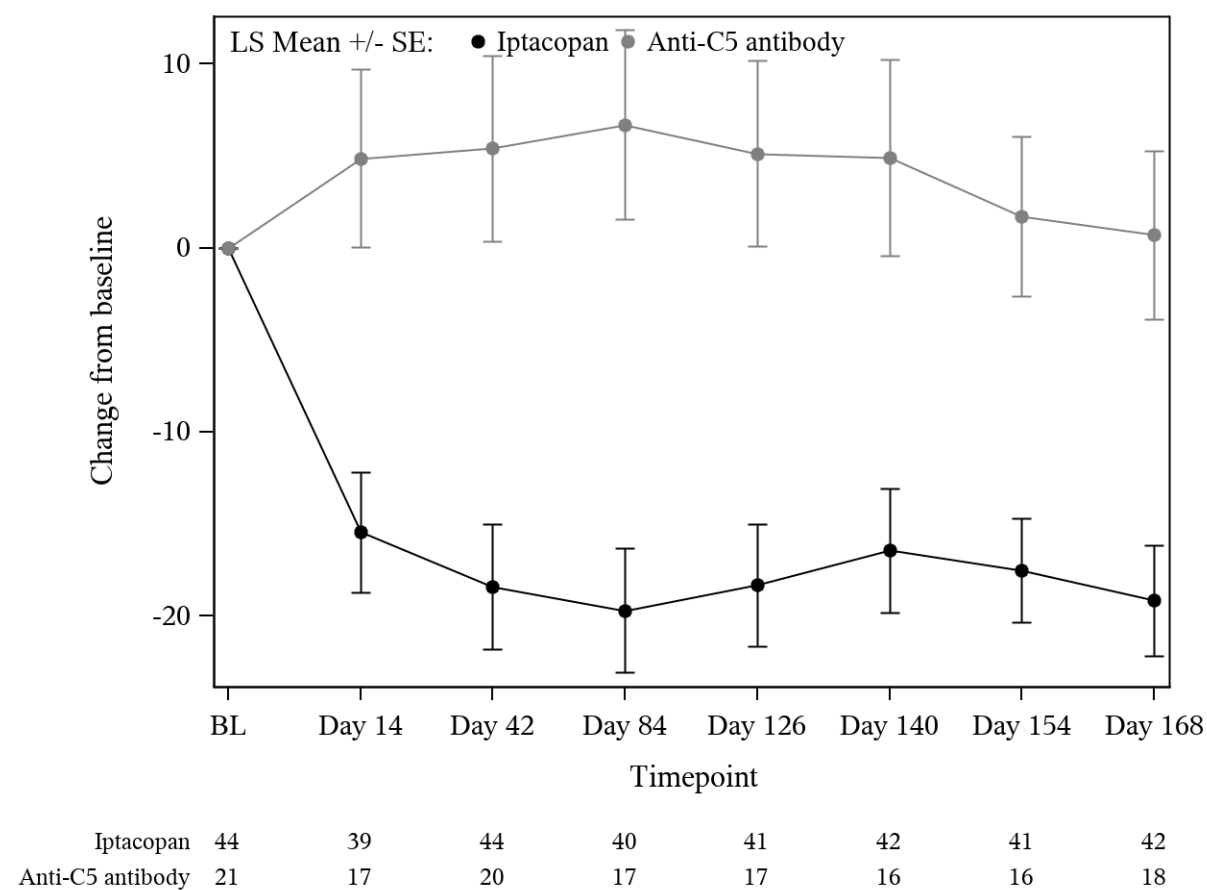


Abbildung 9: Zeitverlauf für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30) Dyspnoe – MMRM“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: Anhang zu Modul 4 D, Figure 3-2.2 Line Chart of LS Mean Change from Baseline

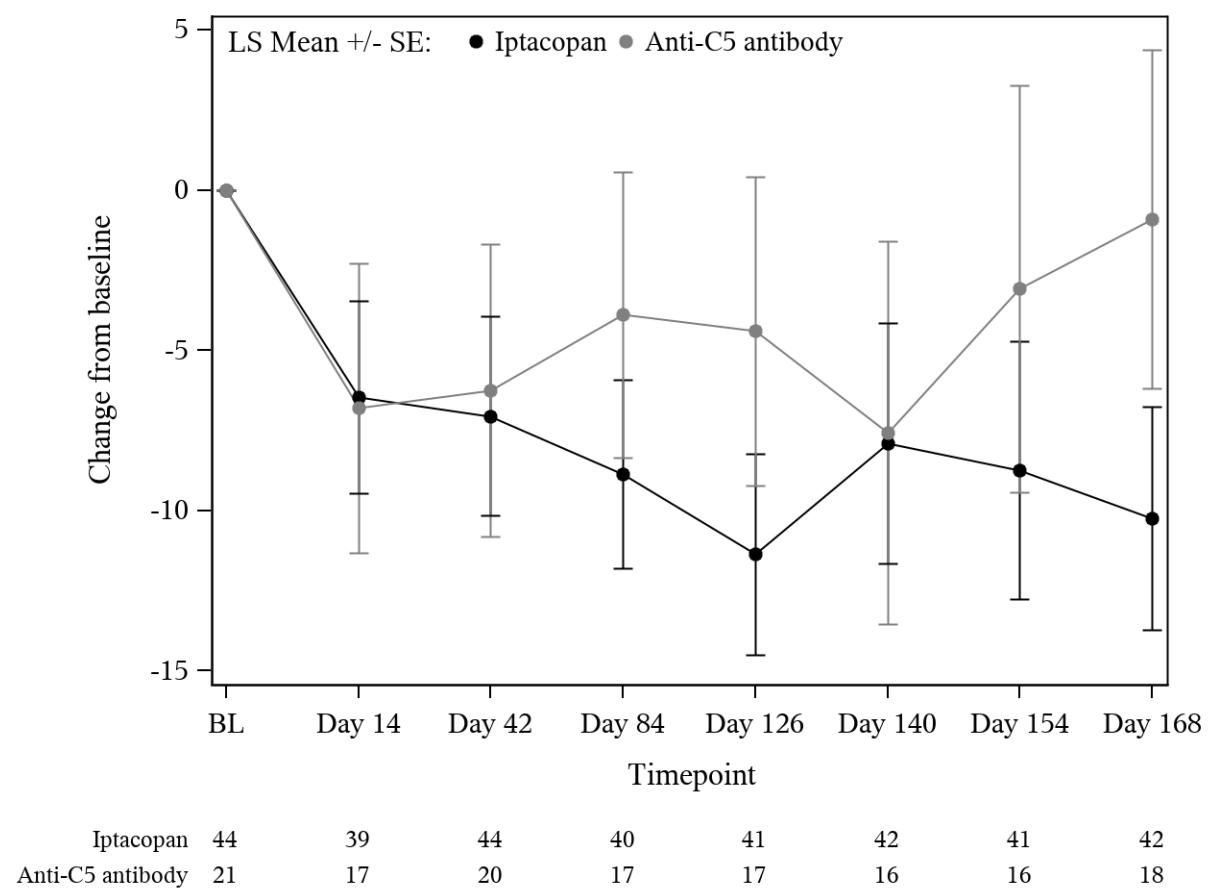


Abbildung 10: Zeitverlauf für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30) Schlaflosigkeit – MMRM“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: Anhang zu Modul 4 D, Figure 3-2.2 Line Chart of LS Mean Change from Baseline

Die dargestellte Auswertung der stetigen Daten mittels MMRM-Analyse **bestätigt die statistisch signifikante Überlegenheit von Iptacopan gegenüber Eculizumab oder Ravulizumab** hinsichtlich der Verbesserung der Fatigue und der Dyspnoe. Bei beiden Skalen liegt das Konfidenzintervall der Mittelwertdifferenz vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs. Dabei war der relevante Unterschied zwischen den Behandlungsarmen bereits innerhalb weniger Wochen nach Therapiebeginn zu verzeichnen und hielt bis zum Ende der Behandlungsphase nach 168 Tagen an.

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.

Da nur eine Studie in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurde, war die Durchführung einer Meta-Analyse nicht möglich.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.6 Fatigue (PGI-S, ergänzend dargestellt) – RCT

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

Tabelle 4-44: Operationalisierung von „Fatigue (PGI-S)“

Studie	Operationalisierung
APPLY-PNH	Mit dem PGI-S wurde der Schweregrad der Fatigue während der letzten 7 Tage auf einer 5-Punkte-Likert-Skala von 0 (keine Symptome) bis 4 (sehr schwere Symptome) erfasst. <u>Dargestellte Operationalisierungen</u> • Veränderung gegenüber Baseline mittels MMRM-Analyse zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten sowie als Mittelwert der Visiten zwischen Tag 126 und Tag 168 • Grafische Darstellung der Veränderung gegenüber Baseline mittels MMRM-Analyse zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten <i>Ergebnisse weiterer Operationalisierungen werden ergänzend im Anhang zu Modul 4 D gezeigt.</i> <u>Statistische Methodik</u> Die Analyse der Änderung gegenüber Baseline wurde unter Verwendung der ordinalen Variablen (0-4) durchgeführt. Sie erfolgte mit Hilfe eines MMRM mit den Stratifizierungsfaktoren (vorheriger Anti-C5-Antikörper, Transfusionshistorie in den letzten 6 Monaten vor Randomisierung), der Visite, der Behandlung und dem Baseline-Wert als feste Effekte sowie den Interaktionstermen Visite*Behandlung und Visite*Baseline-Wert. Zur Analyse wurde eine unstrukturierte Kovarianzmatrix verwendet. Basierend auf der MMRM-Analyse wurde die Least-Square-Mittelwertdifferenz mit zugehörigem 95 %-Konfidenzintervall sowie der p-Wert berechnet. Die Auswertung erfolgte ohne Verwendung von Imputationsmethoden zur Ersetzung fehlender Werte. Interkurrente Ereignisse (Behandlungsabbruch, Durchbruchhämolyse, MAVE bzw. EK-Transfusion) wurden gemäß einer „Treatment Policy“-Strategie behandelt, d. h. auch Daten, die nach Auftreten dieser Ereignisse erhoben wurden, gingen wie beobachtet in die Analyse ein und wurden nicht durch imputierte Werte ersetzt. Für Details zum Umgang mit fehlenden Werten sowie interkurrenten Ereignissen siehe Abschnitt 4.2.5.2.3. Die Auswertung erfolgte basierend auf der FAS-Analysepopulation, die alle randomisierten Patienten umfasst. In die Analyse gingen dabei alle Patienten ein, für die zu Baseline sowie mindestens einem Folgezeitpunkt eine Erhebung vorlag.

Erhebung

Der PGI-S wurde beim Screening sowie an Tag 1, Tag 7, Tag 14, Tag 42, Tag 84, Tag 126, Tag 140, Tag 154 und Tag 168 der randomisierten Studienphase ausgefüllt.

Für Angaben zu den Erhebungszeitpunkten siehe auch Tabelle 4-87.

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 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Fatigue (PGI-S)“ 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
APPLY-PNH	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.2).

Aufgrund des offenen Studiendesigns kann eine Verzerrung der Ergebnisse dieses subjektiv erhobenen Endpunkts nicht ausgeschlossen werden.

Weitere Faktoren, die zu einem erhöhten endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial führen würden, liegen jedoch nicht vor. Die Auswertung der Daten erfolgte entsprechend dem ITT-Prinzip und es gab weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte. Die Rücklaufquoten waren bis zum Ende der randomisierten Studienphase in beiden Studienarmen hoch (Tabelle 4-46). Der Anteil fehlender Werte ist somit gering. Da das Fehlen von Werten zudem überwiegend durch technische Probleme im Zusammenhang mit der Benutzung des elektronischen Erhebungssystems zurückzuführen war (49), kann für den Hauptteil fehlender Werte angenommen werden, dass ihr Fehlen zufällig war. Von einer relevanten Verzerrung der Ergebnisse durch fehlende Werte ist – auch vor dem Hintergrund der Größe des beobachteten Effekts – somit nicht auszugehen.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Fatigue (PGI-S)“ aufgrund des offenen Studiendesigns als „hoch“ eingestuft. Siehe auch Tabelle 4-88 in Anhang 4-F für eine detaillierte Bewertung des Verzerrungspotenzials.

4.3.1.3.6.1 Rücklaufquoten für den Fragebogen PGI-S

Tabelle 4-46: Rücklaufquoten für den Fragebogen PGI-S

APPLY-PNH (<i>Subpopulation c</i>)	Behandlungsgruppen		
PGI-S (FAS)	Iptacopan (N = 44) n (%)	Anti-C5-Antikörper (N = 22) n (%)	Gesamt (N = 66) n (%)
PGI-S			
Baseline	44 (100,0)	21 (95,5)	65 (98,5)
Tag 7	42 (95,5)	15 (68,2)	57 (86,4)
Tag 14	39 (88,6)	17 (77,3)	56 (84,8)
Tag 42	44 (100,0)	20 (90,9)	64 (97,0)
Tag 84	40 (90,9)	17 (77,3)	57 (86,4)
Tag 126	41 (93,2)	17 (77,3)	58 (87,9)
Tag 140	41 (93,2)	16 (72,7)	57 (86,4)
Tag 154	41 (93,2)	16 (72,7)	57 (86,4)
Tag 168	42 (95,5)	18 (81,8)	60 (90,9)
Baseline und mindestens ein Folgezeitpunkt	44 (100,0)	21 (95,5)	65 (98,5)

FAS: Full Analysis Set; n: Zahl der Patienten mit ausgefülltem Fragebogen; N: Zahl der randomisierten Patienten; PGI-S: Patient Global Impression of Severity
 Die Anzahl der Rückläufer ist die Anzahl der Patienten mit nicht fehlenden Daten bei der jeweiligen Visite.
 N ist der Nenner für die Berechnung des Prozentsatzes (%).
 Datenschnitt: 06. März 2023
 Quelle: Anhang zu Modul 4 D, Tabelle 1.2-4

4.3.1.3.6.2 Fatigue (PGI-S) – MMRM

Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt „Fatigue (PGI-S)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

APPLY-PNH (Subpopulation c)	Behandlungsgruppen		Vergleich		
PGI-S – MMRM (FAS)	Iptacopan (N = 44)	Anti-C5-Antikörper (N = 22)	Adj. Mittelwert- differenz	[95 %-KI]	p-Wert
PGI-S					
	N' LS Mean (SE)	N' LS Mean (SE)			
Tag 7	42 -0,21 (0,12)	15 -0,26 (0,19)	0,06	[-0,38; 0,49]	0,794
Tag 14	39 -0,39 (0,12)	17 0,16 (0,18)	-0,55	[-0,98; -0,12]	0,012
Tag 42	44 -0,58 (0,11)	20 0,27 (0,17)	-0,85	[-1,25; -0,46]	<0,001
Tag 84	40 -0,70 (0,12)	17 -0,08 (0,18)	-0,62	[-1,06; -0,19]	0,006
Tag 126	41 -0,64 (0,11)	17 0,05 (0,16)	-0,69	[-1,08; -0,31]	<0,001
Tag 140	41 -0,55 (0,13)	16 0,20 (0,19)	-0,75	[-1,20; -0,30]	0,001
Tag 154	41 -0,63 (0,13)	16 0,06 (0,20)	-0,69	[-1,16; -0,22]	0,005
Tag 168	42 -0,69 (0,12)	18 -0,03 (0,17)	-0,67	[-1,08; -0,26]	0,002
Tag 126 - 168	44 -0,64 (0,10)	19 0,06 (0,15)	-0,70	[-1,05; -0,35]	<0,001
Hedges' G*			-1,09	[-1,66; -0,52]	
*: Das KI zum Effektschätzer Hedges' G liegt vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs (-0,2 – 0,2) FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; LS mean: least square mean; MMRM: mixed model with repeated measures; N: Anzahl der Patienten im Analyseset; N': Anzahl der Patienten mit auswertbarem Baseline- und Post-Baseline-Wert bei der Visite; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; SE: Standardfehler (standard error) Analysemethoden: Adjustierte Mittelwertdifferenz (LS mean) gegenüber Baseline, ermittelt MMRM mit unstrukturierter Kovarianzmatrix: Veränderung gegenüber Baseline = Behandlung + Visite + Behandlung * Visite + Baseline-Wert + Baseline-Wert * Visite + Transfusionshistorie in den letzten 6 Monaten vor Randomisierung + vorheriger Anti-C5-Antikörper Anti-C5-Antikörper war die Referenzgruppe für den Vergleich der Behandlungsgruppen. LS Means und Vergleiche an Tag 126 - 168 wurden als lineare Funktion der Parameterschätzungen berechnet. Patienten mit einem auswertbaren Baseline-Wert und mindestens einem auswertbaren Post-Baseline-Wert wurden in die Analyse einbezogen. Hedges' G wurde berechnet als modellierte adjustierte Mittelwertdifferenz / gepoolte SD mit gepoolter SD = SE / sqrt (1/n1 + 1/n2), wobei SE der Standardfehler der adjustierten Mittelwertdifferenz und n1 und n2 die Anzahl der in die Analyse einbezogenen Patienten zwischen Tag 126 und 168 in Behandlungsgruppe 1 bzw. 2 sind. Interkurrente Ereignisse aufgrund von Behandlungsabbrüchen, Durchbruchhämolyse-Ereignissen, MAVES und Erythrozytentransfusionen wurden mit einer „Treatment Policy“-Strategie behandelt, d. h. Daten, die nach dem Auftreten des Ereignisses gewonnen wurden, wurden nicht durch imputierte Werte ersetzt. Fehlende Werte wurden nicht imputiert, d. h. die Analyse basierte ausschließlich auf beobachteten Daten. Datenschnitt: 06. März 2023 Quelle: Anhang zu Modul 4 D, Tabelle 3-5.2					

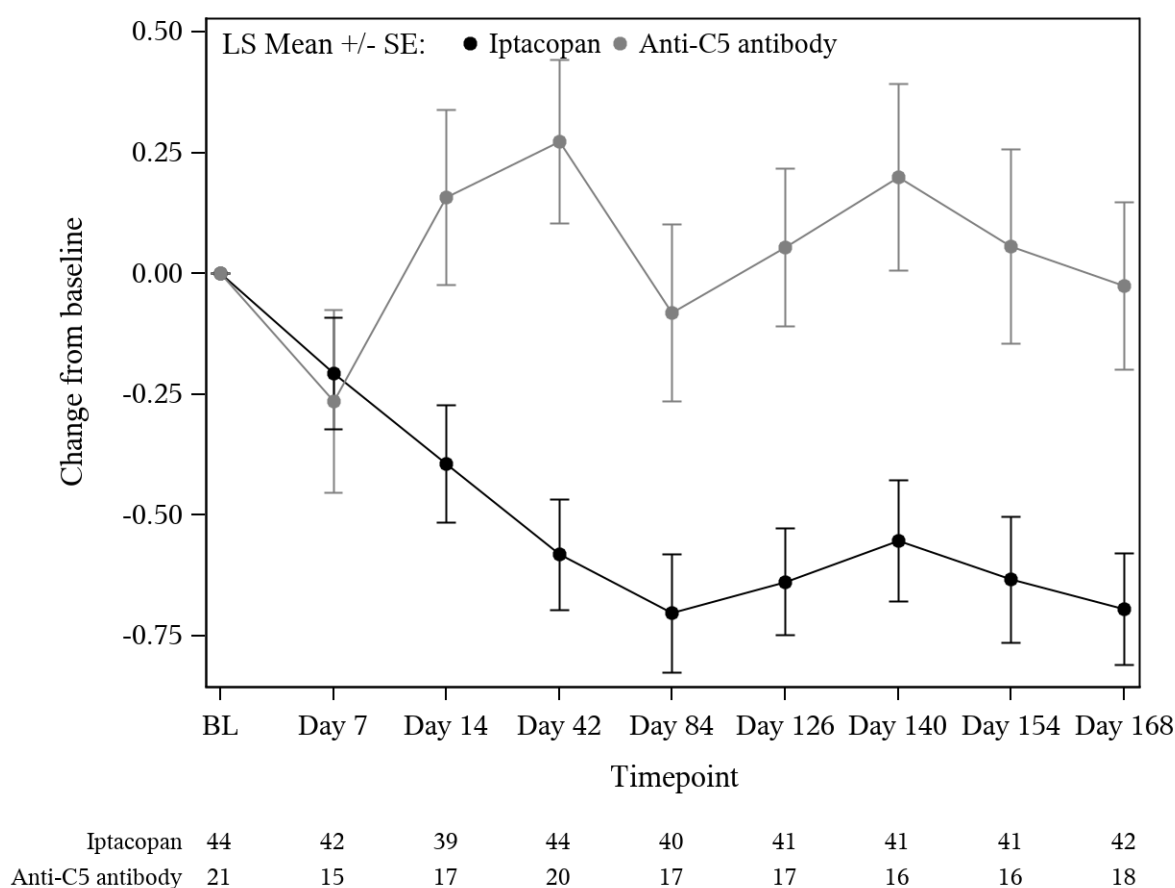


Abbildung 11: Zeitverlauf für den Endpunkt „Fatigue (PGI-S) – MMRM“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: Anhang zu Modul 4 D, Figure 3-5.2 Line Chart of LS Mean Change from Baseline

Mit Hilfe des PGI-S wurde in der APPLY-PNH-Studie der Schweregrad der Fatigue auf einer Skala von 0 (keine Symptome) bis 4 (sehr schwere Symptome) erfasst (48). Da Fatigue in der Studie bereits mittels FACIT-Fatigue sowie EORTC QLQ-C30 erfasst wurde, erfolgte die Darstellung der Ergebnisse des PGI-S nur ergänzend.

Die dargestellte Auswertung der stetigen Daten mittels MMRM-Analyse **bestätigt ebenfalls die statistisch signifikante Überlegenheit von Iptacopan gegenüber Eculizumab oder Ravulizumab** hinsichtlich der Verbesserung der Fatigue erhoben mit dem PGI-S, wobei das Konfidenzintervall der Mittelwertdifferenz vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs liegt. Dabei war der relevante Unterschied zwischen den Behandlungsarmen bereits innerhalb weniger Wochen nach Therapiebeginn zu verzeichnen und hielt bis zum Ende der Behandlungsphase nach 168 Tagen an.

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.

Da nur eine Studie in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurde, war die Durchführung einer Meta-Analyse nicht möglich.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.7 Gesundheitszustand (EQ-5D-5L 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 4-48: Operationalisierung von „Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS)“

Studie	Operationalisierung
APPLY-PNH	Die Erhebung des allgemeinen Gesundheitszustandes erfolgte mit Hilfe der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D-5L. Diese erfasst den aktuellen durch den Patienten bewerteten Gesundheitszustand auf einer Thermometerskala von 0 bis 100, wobei höhere Werte mit einem besseren Zustand bzw. einem besseren Befinden des Patienten gleichzusetzen sind. <u>Dargestellte Operationalisierungen</u> • Veränderung gegenüber Baseline mittels MMRM-Analyse zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten sowie als Mittelwert der Visiten zwischen Tag 126 und Tag 168 • Grafische Darstellung der Veränderung gegenüber Baseline mittels MMRM-Analyse zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten <i>Ergebnisse weiterer Operationalisierungen werden ergänzend im Anhang zu Modul 4 D gezeigt.</i> <u>Statistische Methodik</u> Die Analyse der Änderung gegenüber Baseline erfolgte mit Hilfe eines MMRM mit den Stratifizierungsfaktoren (vorheriger Anti-C5-Antikörper, Transfusionshistorie in den letzten 6 Monaten vor Randomisierung), der Visite, der Behandlung und dem Baseline-Wert als feste Effekte sowie den Interaktionstermen Visite*Behandlung und Visite*Baseline-Wert. Zur Analyse wurde eine unstrukturierte Kovarianzmatrix verwendet. Basierend auf der MMRM-Analyse wurde die Least-Square-Mittelwertdifferenz mit zugehörigem 95 %-Konfidenzintervall sowie der p-Wert berechnet. Die Auswertung erfolgte ohne Verwendung von Imputationsmethoden zur Ersetzung fehlender Werte. Interkurrente Ereignisse (Behandlungsabbruch, Durchbruchhämolyse, MAVE bzw. EK-Transfusion) wurden gemäß einer „Treatment Policy“-Strategie behandelt, d. h. auch Daten, die nach Auftreten dieser Ereignisse erhoben wurden, gingen wie beobachtet in die Analyse ein und

wurden nicht durch imputierte Werte ersetzt. Für Details zum Umgang mit fehlenden Werten sowie interkurrenten Ereignissen siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.

Die Auswertung erfolgte basierend auf der FAS-Analysepopulation, die alle randomisierten Patienten umfasst. In die Analyse gingen dabei alle Patienten ein, für die zu Baseline sowie mindestens einem Folgezeitpunkt eine Erhebung vorlag.

Erhebung

Der EQ-5D-5L wurde beim Screening sowie an Tag 1, Tag 14, Tag 42, Tag 84, Tag 126, Tag 140, Tag 154 und Tag 168 der randomisierten Studienphase ausgefüllt.

Für Angaben zu den Erhebungszeitpunkten siehe auch Tabelle 4-87.

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 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesundheitszustand (EQ-5D-5L 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
APPLY-PNH	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.2).

Aufgrund des offenen Studiendesigns kann eine Verzerrung der Ergebnisse dieses subjektiv erhobenen Endpunkts nicht ausgeschlossen werden.

Weitere Faktoren, die zu einem erhöhten endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial führen würden, liegen jedoch nicht vor. Die Auswertung der Daten erfolgte entsprechend dem ITT-Prinzip und es gab weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte. Die Rücklaufquoten waren bis zum Ende der randomisierten Studienphase in beiden Studienarmen hoch (Tabelle 4-50). Der Anteil fehlender Werte ist somit gering. Da das Fehlen von Werten zudem überwiegend durch technische Probleme im Zusammenhang mit der Benutzung des elektronischen Erhebungssystems zurückzuführen war (49), kann für den Hauptteil fehlender Werte angenommen werden, dass

ihr Fehlen zufällig war. Von einer relevanten Verzerrung der Ergebnisse durch fehlende Werte ist – auch vor dem Hintergrund der Größe des beobachteten Effekts – somit nicht auszugehen.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS)“ aufgrund des offenen Studiendesigns als „hoch“ eingestuft. Siehe auch Tabelle 4-88 in Anhang 4-F für eine detaillierte Bewertung des Verzerrungspotenzials.

4.3.1.3.7.1 Rücklaufquoten für den Fragebogen EQ-5D-5L VAS

Tabelle 4-50: Rücklaufquoten für den Fragebogen EQ-5D-5L VAS

APPLY-PNH (Subpopulation c)	Behandlungsgruppen		
EQ-5D-5L VAS (FAS)	Iptacopan (N = 44) n (%)	Anti-C5-Antikörper (N = 22) n (%)	Gesamt (N = 66) n (%)
EQ-5D-5L VAS			
Baseline	44 (100,0)	21 (95,5)	65 (98,5)
Tag 14	38 (86,4)	17 (77,3)	55 (83,3)
Tag 42	44 (100,0)	20 (90,9)	64 (97,0)
Tag 84	40 (90,9)	17 (77,3)	57 (86,4)
Tag 126	41 (93,2)	17 (77,3)	58 (87,9)
Tag 140	42 (95,5)	16 (72,7)	58 (87,9)
Tag 154	41 (93,2)	16 (72,7)	57 (86,4)
Tag 168	42 (95,5)	18 (81,8)	60 (90,9)
Baseline und mindestens ein Folgezeitpunkt	44 (100,0)	21 (95,5)	65 (98,5)
EQ-5D-5L: European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Version; FAS: Full Analysis Set; n: Zahl der Patienten mit ausgefülltem Fragebogen; N: Zahl der randomisierten Patienten; VAS: visuelle Analogskala Die Anzahl der Rückläufer ist die Anzahl der Patienten mit nicht fehlenden Daten bei der jeweiligen Visite. N ist der Nenner für die Berechnung des Prozentsatzes (%).			
Datenschnitt: 06. März 2023			
Quelle: Anhang zu Modul 4 D, Tabelle 1-2.3			

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.

4.3.1.3.7.2 Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS) – MMRM

Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

APPLY-PNH (Subpopulation c)	Behandlungsgruppen		Vergleich		
EQ-5D-5L VAS – MMRM (FAS)	Iptacopan (N = 44)	Anti-C5-Antikörper (N = 22)	Adj. Mittelwert- differenz	[95 %-KI]	p-Wert
EQ-5D-5L VAS					
	N' LS Mean (SE)	N' LS Mean (SE)			
Tag 14	38 4,81 (1,65)	17 -3,44 (2,45)	8,25	[2,55; 13,94]	0,005
Tag 42	44 8,00 (2,10)	20 -6,11 (3,09)	14,11	[6,81; 21,40]	<0,001
Tag 84	40 9,97 (2,39)	17 -4,54 (3,59)	14,52	[6,01; 23,03]	0,001
Tag 126	41 10,82 (1,70)	17 -2,29 (2,56)	13,12	[7,17; 19,06]	<0,001
Tag 140	42 8,78 (2,21)	16 -6,13 (3,40)	14,91	[6,96; 22,85]	<0,001
Tag 154	41 8,96 (2,09)	16 -2,40 (3,18)	11,37	[3,91; 18,82]	0,003
Tag 168	42 8,27 (2,25)	18 -5,69 (3,39)	13,96	[5,97; 21,95]	<0,001
Tag 126 - 168	44 9,29 (1,75)	19 -4,04 (2,59)	13,34	[7,29; 19,39]	<0,001
Hedges' G*			1,21	[0,63; 1,79]	
*: Das KI zum Effektschätzer Hedges' G liegt vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs (-0,2 – 0,2) EQ-5D-5L: European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Version; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; LS mean: least square mean; MMRM: mixed model with repeated measures; N: Anzahl der Patienten im Analyseset; N': Anzahl der Patienten mit auswertbarem Baseline- und Post-Baseline-Wert bei der Visite; SE: Standardfehler (standard error); VAS: visuelle Analogskala Analysemethoden: Adjustierte Mittelwertdifferenz (LS mean) gegenüber Baseline, ermittelt aus MMRM mit unstrukturierter Kovarianzmatrix: Veränderung gegenüber Baseline = Behandlung + Visite + Behandlung * Visite + Baseline-Wert + Baseline-Wert * Visite + Transfusionshistorie in den letzten 6 Monaten vor Randomisierung + vorheriger Anti-C5-Antikörper Anti-C5-Antikörper war die Referenzgruppe für den Vergleich der Behandlungsgruppen. LS Means und Vergleiche an Tag 126 - 168 wurden als lineare Funktion der Parameterschätzungen berechnet. Patienten mit einem auswertbaren Baseline-Wert und mindestens einem auswertbaren Post-Baseline-Wert wurden in die Analyse einbezogen. Hedges' G wurde berechnet als modellierte adjustierte Mittelwertdifferenz / gepoolte SD mit gepoolter SD = SE / sqrt (1/n1 + 1/n2), wobei SE der Standardfehler der adjustierten Mittelwertdifferenz und n1 und n2 die Anzahl der in die Analyse einbezogenen Patienten zwischen Tag 126 und 168 in Behandlungsgruppe 1 bzw. 2 sind. Interkurrente Ereignisse aufgrund von Behandlungsabbrüchen, Durchbruchhämolyse-Ereignissen, MAVEs und Erythrozytentransfusionen wurden mit einer „Treatment Policy“-Strategie behandelt, d. h. Daten, die nach dem Auftreten des Ereignisses gewonnen wurden, wurden nicht durch imputierte Werte ersetzt. Fehlende Werte wurden nicht imputiert, d. h. die Analyse basierte ausschließlich auf beobachteten Daten. Datenschnitt: 06. März 2023 Quelle: Anhang zu Modul 4 D, Tabelle 3-4.2					

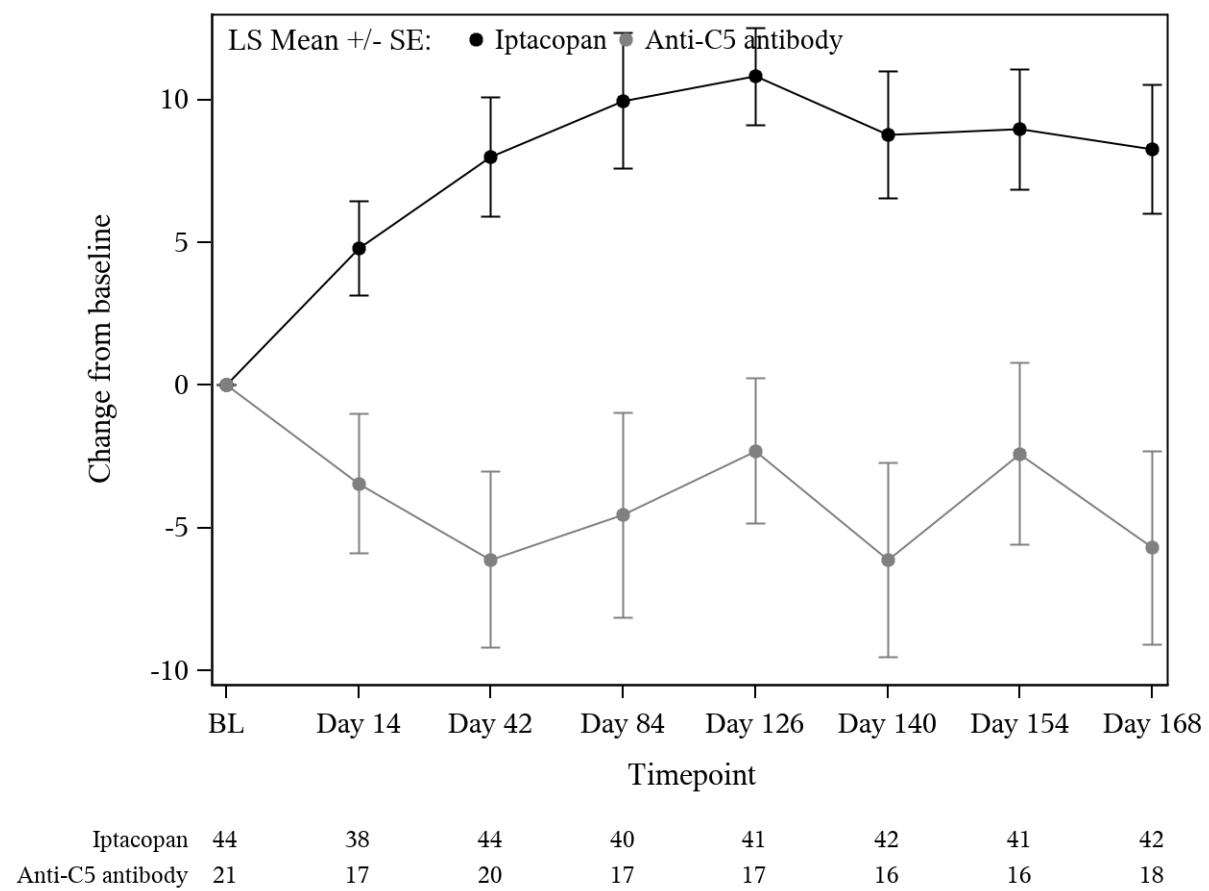


Abbildung 12: Zeitverlauf für den Endpunkt „Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS) – MMRM“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: Anhang zu Modul 4 D, Figure 3-4.2 Line Chart of LS Mean Change from Baseline

Die dargestellte Auswertung der stetigen Daten mittels MMRM-Analyse **zeigt eine statistisch signifikante Überlegenheit von Iptacopan gegenüber den Anti-C5-Antikörpern** für die Veränderung des Gesundheitszustands, wobei das Konfidenzintervall der Mittelwertdifferenz vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs liegt. Die Verbesserung des Gesundheitszustands ist bereits innerhalb weniger Wochen nach Therapiebeginn zu verzeichnen und hält bis zum Ende der Behandlungsphase nach 168 Tagen an.

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.

Da nur eine Studie in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurde, war die Durchführung einer Meta-Analyse nicht möglich.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.8 MAVE – 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 von „MAVE“

Studie	Operationalisierung
APPLY-PNH	Ein schweres unerwünschtes vaskuläres Ereignis (MAVE) war definiert als eines der folgenden Ereignisse: • Akuter peripherer Gefäßverschluss • Amputation (nicht traumatisch, nicht diabetisch) • Zerebraler Arterienverschluss / Schlaganfall • Zerebraler Venenverschluss • Dermale Thrombose • Gangrän (nicht traumatisch, nicht diabetisch) • Lebervenen- / Pfortaderthrombose (Budd-Chiari-Syndrom) • Mesenteriale / viszerale arterielle Thrombose oder Infarkt • Mesenteriale / viszerale Venenthrombose oder -infarkt • Myokardinfarkt • Lungenembolie • Nierenarterienthrombose • Nierenvenenthrombose • Thrombophlebitis / tiefe Venenthrombose • Transitorische ischämische Attacke • Instabile Angina pectoris • Andere. <u>Dargestellte Operationalisierung</u> • Rate an MAVE im Zeitraum von Tag 1 bis Tag 168 <u>Statistische Methodik</u> Die jährlichen Raten und das Ratenverhältnis einschließlich der zugehörigen 95 %-Konfidenzintervalle sowie der p-Wert wurden mit Hilfe eines Poisson-Regressionsmodells mit der logarithmierten Beobachtungszeit als Offset-Variable und der Behandlung als Faktor berechnet. Interkurrente Ereignisse (Behandlungsabbruch, Durchbruchhämolyse bzw. EK-Transfusion) wurden gemäß einer „Treatment Policy“-Strategie behandelt, d. h. auch Daten, die nach Auftreten dieser Ereignisse erhoben wurden, gingen in die Analyse ein. Für Details zum Umgang mit interkurrenten Ereignissen siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.

Die Auswertung erfolgte basierend auf der FAS-Analysepopulation, die alle randomisierten Patienten umfasst.

Erhebung

Die Patienten wurden während der randomisierten Studienphase kontinuierlich hinsichtlich des Auftretens von MAVE überwacht.

Für Angaben zu den Erhebungszeitpunkten siehe auch Tabelle 4-87.

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 „MAVE“ 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
APPLY-PNH	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.2).

Auch auf Endpunktebene ist nicht von einem relevanten Verzerrungspotenzial auszugehen, da die Auswertung der Daten entsprechend dem ITT-Prinzip erfolgte und es weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte gab. Aufgrund der unterschiedlichen Verabreichungsformen und -schemata der eingesetzten Wirkstoffe wurde ein offenes Studiendesign gewählt, das Verzerrungspotenzial durch die fehlende Verblindung ist jedoch als gering einzuschätzen, da die erhobenen Ereignisse klar definiert und objektiv zu erfassen sind.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „MAVE“ deshalb als „niedrig“ eingestuft. Siehe auch Tabelle 4-88 in Anhang 4-F für eine detaillierte Bewertung des Verzerrungspotenzials.

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 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt „MAVE“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

APPLY-PNH (Subpopulation c)	Behandlungsgruppen		Vergleich
<i>MAVE – negatives Binomialmodell (FAS)</i>	Iptacopan (N = 44)	Anti-C5-Antikörper (N = 22)	Ratenverhältnis [95 %-KI] p-Wert
Anzahl der MAVE			
Anzahl der Patienten mit Ereignis	1	0	
Anzahl der Ereignisse	1	0	
Jährliche Ereignisrate [95 %-KI]	n. b.	n. b.	n. b.
FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; MAVE: Major Adverse Vascular Event; N: Zahl der Patienten in der Analyse, n. b.: nicht berechenbar Analysemethoden: Jährliche Ereignisrate und Ratenverhältnis stammen aus dem negativem Binomialmodell: $\log(\text{Ereignisse}) = \text{Behandlung} + \text{Hb-Wert zu Baseline (dichotomisiert mit dem Schwellenwert } \geq 9 \text{ g/dl)} + \text{Transfusionshistorie in den letzten 6 Monaten vor Randomisierung} + \text{vorheriger Anti-C5-Antikörper}$ Die Anti-C5-Antikörper waren die Referenzgruppe für den Vergleich der Behandlungsgruppen. Interkurrente Ereignisse aufgrund von Behandlungsabbrüchen, Durchbruchhämolyse-Ereignissen, MAVEs und Erythrozytentransfusionen wurden mit einer „Treatment Policy“-Strategie behandelt, d. h. Daten, die nach dem Auftreten des Ereignisses gewonnen wurden, wurden nicht durch imputierte Werte ersetzt. Fehlende Werte wurden nicht imputiert, d. h. die Analyse basierte ausschließlich auf beobachteten Daten. Datenschnitt: 06. März 2023 Quelle: Anhang zu Modul 4 D, Tabelle 2-7			

Für die Rate an MAVE ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Lediglich ein MAVE wurde bei einer Patientin im Iptacopan-Arm beschrieben, nämlich eine transitorische ischämische Attacke. Im Vergleichsarm traten keine Ereignisse auf, weshalb das Ratenverhältnis nicht geschätzt werden kann.

Die im Iptacopan-Arm aufgetretene transitorische ischämische Attacke war vermutlich auf eine Arrhythmie im Zusammenhang mit einem Sinusknotensyndrom (Sick-Sinus-Syndrom) zurückzuführen. Hinweise auf eine Thrombose, eine Stenose oder Beeinträchtigung des Blutflusses lagen nicht vor. Gemäß Einschätzung des Prüfarztes stand das Ereignis auch nicht im Zusammenhang mit der Studienmedikation (17).

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.

Da nur eine Studie in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurde, war die Durchführung einer Meta-Analyse nicht möglich.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.9 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 QoL) – RCT

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

Tabelle 4-55: Operationalisierung von „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 QoL)“

Studie	Operationalisierung
APPLY-PNH	Die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgte mit Hilfe des EORTC QLQ-C30 (Version 3). Dieser beinhaltet für die Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität eine Globalskala „Allgemeiner Gesundheitszustand / Lebensqualität“ sowie fünf Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion), die jeweils separat ausgewertet werden. Der Bezugszeitraum ist die vergangene Woche. Die einzelnen Items werden auf einer Skala von 1 bis 4 bewertet (bzw. 1 bis 7 für die Fragen der Globalskala), die zur Auswertung in eine Skala von 0 bis 100 transformiert wird. Höhere Werte sind dabei mit einer besseren Lebensqualität gleichzusetzen. <u>Dargestellte Operationalisierungen</u> • Veränderung gegenüber Baseline mittels MMRM-Analyse zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten sowie als Mittelwert der Visiten zwischen Tag 126 und Tag 168 • Grafische Darstellung der Veränderung gegenüber Baseline mittels MMRM-Analyse zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten <i>Ergebnisse weiterer Operationalisierungen werden ergänzend im Anhang zu Modul 4 D gezeigt.</i> <u>Statistische Methodik</u> Die Analyse der Änderung gegenüber Baseline erfolgte mit Hilfe eines MMRM mit den Stratifizierungsfaktoren (vorheriger Anti-C5-Antikörper, Transfusionshistorie in den letzten 6 Monaten vor Randomisierung), der Visite, der Behandlung und dem Baseline-Wert als feste Effekte sowie den Interaktionstermen Visite*Behandlung und Visite*Baseline-Wert. Zur Analyse wurde eine unstrukturierte Kovarianzmatrix verwendet. Basierend auf der MMRM-Analyse wurde die Least-Square-Mittelwertdifferenz mit zugehörigem 95 %-Konfidenzintervall sowie der p-Wert berechnet. Die Auswertung erfolgte ohne Verwendung von Imputationsmethoden zur Ersetzung fehlender Werte. Interkurrente Ereignisse (Behandlungsabbruch, Durchbruchhämolyse, MAVE bzw. EK-Transfusion) wurden gemäß einer „Treatment Policy“-Strategie behandelt, d. h. auch Daten, die nach Auftreten dieser Ereignisse erhoben wurden, gingen wie beobachtet in die Analyse ein und

wurden nicht durch imputierte Werte ersetzt. Für Details zum Umgang mit fehlenden Werten sowie interkurrenten Ereignissen siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.

Die Auswertung erfolgte basierend auf der FAS-Analysepopulation, die alle randomisierten Patienten umfasst. In die Analyse gingen dabei alle Patienten ein, für die zu Baseline sowie mindestens einem Folgezeitpunkt eine Erhebung vorlag.

Erhebung

Der EORTC QLQ-C30 wurde beim Screening sowie an Tag 1, Tag 14, Tag 42, Tag 84, Tag 126, Tag 140, Tag 154 und Tag 168 der randomisierten Studienphase ausgefüllt.

Für Angaben zu den Erhebungszeitpunkten siehe auch Tabelle 4-87.

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 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 QoL)“ 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
APPLY-PNH	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.2).

Aufgrund des offenen Studiendesigns kann eine Verzerrung der Ergebnisse dieses subjektiv erhobenen Endpunkts nicht ausgeschlossen werden.

Weitere Faktoren, die zu einem erhöhten endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial führen würden, liegen jedoch nicht vor. Die Auswertung der Daten erfolgte entsprechend dem ITT-Prinzip und es gab weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte. Die Rücklaufquoten waren bis zum Ende der randomisierten Studienphase in beiden Studienarmen hoch (Tabelle 4-42). Der Anteil fehlender Werte ist somit gering. Da das Fehlen von Werten zudem überwiegend durch technische Probleme im Zusammenhang mit der Benutzung des elektronischen Erhebungssystems zurückzuführen war (49), kann für den Hauptteil fehlender Werte angenommen werden, dass

ihr Fehlen zufällig war. Von einer relevanten Verzerrung der Ergebnisse durch fehlende Werte ist – auch vor dem Hintergrund der Größe der beobachteten Effekte – somit nicht auszugehen.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 QoL)“ aufgrund des offenen Studiendesigns als „hoch“ eingestuft. Siehe auch Tabelle 4-88 in Anhang 4-F für eine detaillierte Bewertung des Verzerrungspotenzials.

4.3.1.3.9.1 Rücklaufquoten für den Fragebogen EORTC QLQ C30 QoL

Tabelle 4-57: Rücklaufquoten für den Fragebogen EORTC QLQ-C30

APPLY-PNH (<i>Subpopulation c</i>)	Behandlungsgruppen		
EORTC QLQ-C30 (FAS)	Iptacopan (N = 44) n (%)	Anti-C5-Antikörper (N = 22) n (%)	Gesamt (N = 66) n (%)
EORTC QLQ-C30			
Baseline	44 (100,0)	21 (95,5)	65 (98,5)
Tag 14	39 (88,6)	17 (77,3)	56 (84,8)
Tag 42	44 (100,0)	20 (90,9)	64 (97,0)
Tag 84	40 (90,9)	17 (77,3)	57 (86,4)
Tag 126	41 (93,2)	17 (77,3)	58 (87,9)
Tag 140	42 (95,5)	16 (72,7)	58 (87,9)
Tag 154	41 (93,2)	16 (72,7)	57 (86,4)
Tag 168	42 (95,5)	18 (81,8)	60 (90,9)
Baseline und mindestens ein Folgezeitpunkt	44 (100,0)	21 (95,5)	65 (98,5)
EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Core 30; FAS: Full Analysis Set; n: Zahl der Patienten mit ausgefülltem Fragebogen; N: Zahl der randomisierten Patienten Die Anzahl der Rückläufer ist die Anzahl der Patienten mit nicht fehlenden Daten bei der jeweiligen Visite. N ist der Nenner für die Berechnung des Prozentsatzes (%). Datenschnitt: 06. März 2023 Quelle: Anhang zu Modul 4 D, Tabelle 1-2.2			

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.

4.3.1.3.9.2 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 QoL) – MMRM

Tabelle 4-58: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 QoL)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

APPLY-PNH (Subpopulation c)	Behandlungsgruppen		Vergleich		
EORTC QLQ-C30 QoL – MMRM (FAS)	Iptacopan (N = 44)	Anti-C5-Antikörper (N = 22)	Adj. Mittelwert- differenz	[95 %-KI]	p-Wert
EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität					
	N' LS Mean (SE)	N' LS Mean (SE)			
Tag 14	39 6,26 (1,93)	17 -3,38 (2,91)	9,64	[2,86; 16,42]	0,006
Tag 42	44 12,98 (2,27)	20 -7,25 (3,36)	20,23	[12,29; 28,17]	<0,001
Tag 84	40 14,34 (2,36)	17 -3,20 (3,57)	17,54	[9,14; 25,94]	<0,001
Tag 126	41 13,51 (2,00)	17 -1,35 (3,07)	14,86	[7,71; 22,02]	<0,001
Tag 140	42 8,83 (2,04)	16 -5,73 (3,19)	14,55	[7,15; 21,96]	<0,001
Tag 154	41 11,65 (2,28)	15 -0,60 (3,62)	12,25	[3,85; 20,65]	0,005
Tag 168	42 10,59 (2,19)	18 -3,52 (3,30)	14,11	[6,36; 21,87]	<0,001
Tag 126 - 168	44 11,26 (1,70)	19 -2,69 (2,56)	13,95	[8,02; 19,87]	<0,001
Hedges' G*			1,29	[0,71; 1,88]	
EORTC QLQ-C30 – Körperliche Funktion					
	N' LS Mean (SE)	N' LS Mean (SE)			
Tag 14	39 8,23 (1,67)	17 -2,00 (2,49)	10,23	[4,46; 16,01]	<0,001
Tag 42	44 9,38 (1,91)	20 -3,50 (2,83)	12,88	[6,22; 19,54]	<0,001
Tag 84	40 10,54 (1,81)	17 -0,91 (2,71)	11,45	[5,12; 17,79]	<0,001
Tag 126	41 11,60 (1,78)	17 -1,12 (2,68)	12,72	[6,47; 18,97]	<0,001
Tag 140	42 12,01 (1,97)	16 -5,48 (3,03)	17,49	[10,44; 24,54]	<0,001
Tag 154	41 8,10 (2,84)	16 -0,79 (4,50)	8,89	[-1,66; 19,45]	0,097
Tag 168	42 9,87 (1,96)	18 -1,87 (2,97)	11,74	[4,78; 18,71]	0,001
Tag 126 - 168	44 10,63 (1,71)	19 -2,08 (2,57)	12,71	[6,73; 18,69]	<0,001
Hedges' G*			1,17	[0,59; 1,74]	
EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion					
	N' LS Mean (SE)	N' LS Mean (SE)			
Tag 14	39 5,17 (2,69)	17 -6,94 (4,05)	12,11	[2,67; 21,55]	0,013
Tag 42	44 13,72 (2,91)	20 -6,78 (4,30)	20,50	[10,38; 30,62]	<0,001
Tag 84	40 12,92 (3,08)	17 -2,49 (4,62)	15,42	[4,55; 26,29]	0,006
Tag 126	41 12,33 (2,63)	17 -5,11 (3,98)	17,44	[8,19; 26,69]	<0,001
Tag 140	42 10,69 (3,38)	16 -11,81 (5,25)	22,50	[10,22; 34,77]	<0,001
Tag 154	41 10,51 (4,10)	16 -8,78 (6,39)	19,29	[4,28; 34,29]	0,013
Tag 168	42 10,46 (3,09)	18 -6,61 (4,66)	17,07	[6,12; 28,02]	0,003
Tag 126 - 168	44 11,27 (2,69)	19 -7,80 (4,03)	19,07	[9,66; 28,48]	<0,001
Hedges' G*			1,11	[0,54; 1,68]	

APPLY-PNH (Subpopulation c)	Behandlungsgruppen		Vergleich		
EORTC QLQ-C30 QoL – MMRM (FAS)	Iptacopan (N = 44)	Anti-C5-Antikörper (N = 22)	Adj. Mittelwert- differenz	[95 %-KI]	p-Wert
EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion					
	N' LS Mean (SE)	N' LS Mean (SE)			
Tag 14	39 5,08 (2,49)	17 -2,77 (3,72)	7,86	[-0,85; 16,57]	0,076
Tag 42	44 10,31 (2,51)	20 -1,60 (3,69)	11,92	[3,26; 20,58]	0,008
Tag 84	40 12,28 (2,65)	17 -1,24 (4,01)	13,52	[4,15; 22,89]	0,005
Tag 126	41 6,52 (2,88)	17 2,46 (4,40)	4,05	[-6,25; 14,36]	0,434
Tag 140	42 5,45 (2,85)	16 -1,56 (4,43)	7,01	[-3,33; 17,34]	0,180
Tag 154	41 8,22 (2,60)	16 -0,27 (3,98)	8,49	[-0,79; 17,77]	0,072
Tag 168	42 9,02 (2,68)	18 2,02 (4,03)	7,00	[-2,44; 16,45]	0,143
Tag 126 - 168	44 7,16 (2,39)	19 0,52 (3,59)	6,64	[-1,71; 14,99]	0,117
Hedges' G			0,44	[-0,11; 0,98]	
EORTC QLQ-C30 – Kognitive Funktion					
	N' LS Mean (SE)	N' LS Mean (SE)			
Tag 14	39 8,32 (2,40)	17 -0,44 (3,58)	8,76	[0,41; 17,11]	0,040
Tag 42	44 5,74 (2,59)	20 -7,28 (3,82)	13,02	[4,01; 22,02]	0,005
Tag 84	40 5,77 (2,75)	17 -3,79 (4,16)	9,56	[-0,24; 19,36]	0,056
Tag 126	41 9,44 (2,32)	17 -5,51 (3,47)	14,94	[6,86; 23,02]	<0,001
Tag 140	42 7,35 (2,60)	16 -5,69 (3,99)	13,04	[3,76; 22,32]	0,007
Tag 154	41 7,81 (2,52)	16 -7,10 (3,85)	14,91	[5,93; 23,89]	0,002
Tag 168	42 5,51 (2,37)	18 -7,65 (3,57)	13,16	[4,83; 21,50]	0,002
Tag 126 - 168	44 7,61 (2,08)	19 -6,40 (3,08)	14,01	[6,88; 21,15]	<0,001
Hedges' G*			1,08	[0,51; 1,65]	
EORTC QLQ-C30 – Soziale Funktion					
	N' LS Mean (SE)	N' LS Mean (SE)			
Tag 14	39 2,99 (2,62)	17 -3,52 (3,91)	6,51	[-2,70; 15,72]	0,162
Tag 42	44 8,70 (3,26)	20 -5,12 (4,80)	13,83	[2,40; 25,25]	0,019
Tag 84	40 11,52 (3,20)	17 -6,62 (4,85)	18,14	[6,61; 29,67]	0,003
Tag 126	41 9,94 (2,42)	17 -4,94 (3,62)	14,88	[6,39; 23,37]	<0,001
Tag 140	42 9,18 (2,73)	16 -9,15 (4,19)	18,33	[8,54; 28,12]	<0,001
Tag 154	41 9,59 (3,20)	16 -1,97 (4,97)	11,56	[-0,12; 23,24]	0,052
Tag 168	42 10,00 (3,03)	18 -7,71 (4,54)	17,71	[6,98; 28,44]	0,002
Tag 126 - 168	44 9,84 (2,32)	19 -5,78 (3,43)	15,62	[7,59; 23,65]	<0,001
Hedges' G*			1,07	[0,50; 1,64]	

APPLY-PNH (Subpopulation c)	Behandlungsgruppen		Vergleich		
EORTC QLQ-C30 QoL – MMRM (FAS)	Iptacopan (N = 44)	Anti-C5-Antikörper (N = 22)	Adj. Mittelwert- differenz	[95 %-KI]	p-Wert
*: Das KI zum Effektschätzer Hedges' G liegt vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs (-0,2 – 0,2) EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Core 30; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; LS mean: least square mean; MMRM: mixed model with repeated measures; N: Anzahl der Patienten im Analyseset; N': Anzahl der Patienten mit auswertbarem Baseline- und Post-Baseline-Wert bei der Visite; SE: Standardfehler (standard error) Analysemethoden: Adjustierte Mittelwertdifferenz (LS mean) gegenüber Baseline, ermittelt aus MMRM mit unstrukturierter Kovarianzmatrix: Veränderung gegenüber Baseline = Behandlung + Visite + Behandlung * Visite + Baseline-Wert + Baseline-Wert * Visite + Transfusionshistorie in den letzten 6 Monaten vor Randomisierung + vorheriger Anti-C5-Antikörper Anti-C5-Antikörper war die Referenzgruppe für den Vergleich der Behandlungsgruppen. LS Means und Vergleiche an Tag 126 - 168 wurden als lineare Funktion der Parameterschätzungen berechnet. Patienten mit einem auswertbaren Baseline-Wert und mindestens einem auswertbaren Post-Baseline-Wert wurden in die Analyse einbezogen. Hedges' G wurde berechnet als modellierte adjustierte Mittelwertdifferenz / gepoolte SD mit gepoolter SD = SE / sqrt (1/n1 + 1/n2), wobei SE der Standardfehler der adjustierten Mittelwertdifferenz und n1 und n2 die Anzahl der in die Analyse einbezogenen Patienten zwischen Tag 126 und 168 in Behandlungsgruppe 1 bzw. 2 sind. Interkurrente Ereignisse aufgrund von Behandlungsabbrüchen, Durchbruchhämolyse-Ereignissen, MAVEs und Erythrozyten-transfusionen wurden mit einer „Treatment Policy“-Strategie behandelt, d. h. Daten, die nach dem Auftreten des Ereignisses gewonnen wurden, wurden nicht durch imputierte Werte ersetzt. Fehlende Werte wurden nicht imputiert, d. h. die Analyse basierte ausschließlich auf beobachteten Daten. Datenschnitt: 06. März 2023 Quelle: Anhang zu Modul 4 D, Tabelle 3-2.2					

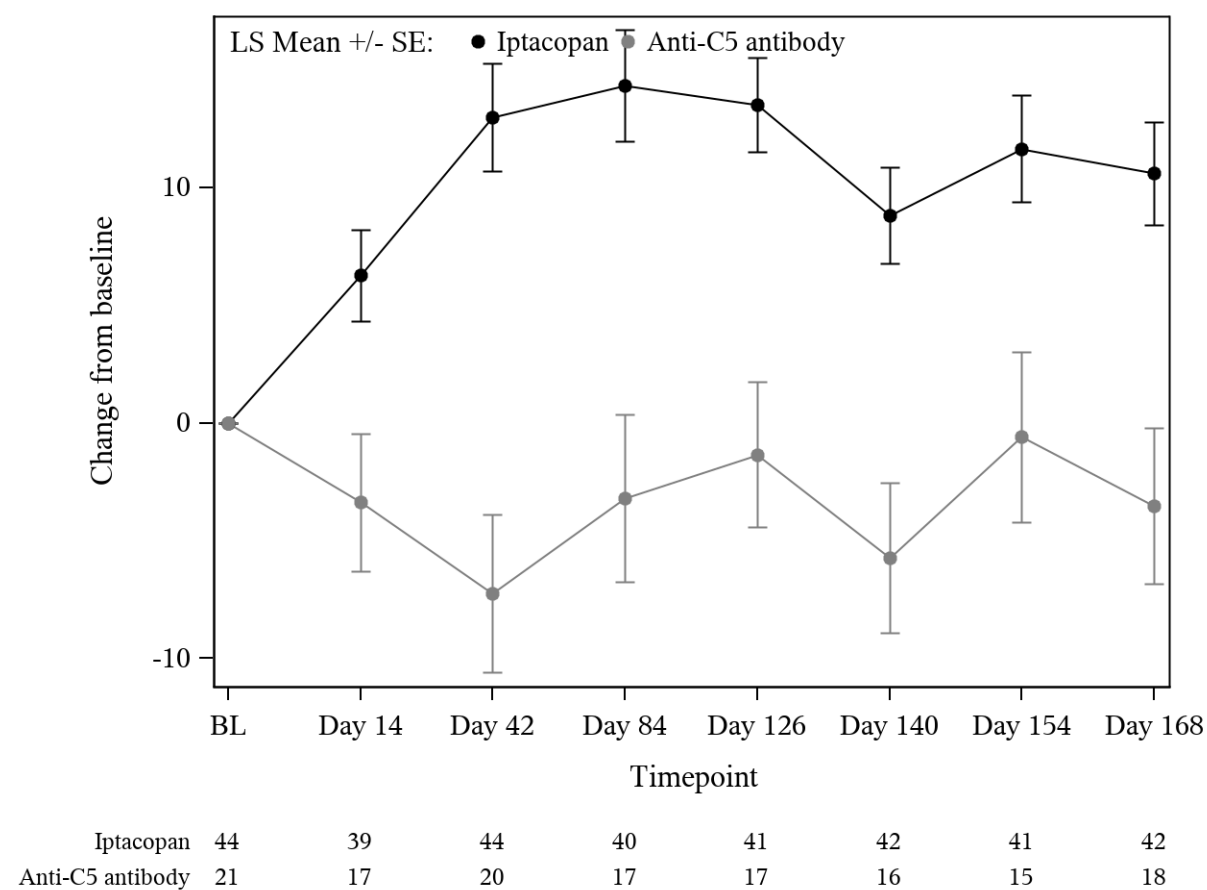


Abbildung 13: Zeitverlauf für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 QoL) Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität – MMRM“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: Anhang zu Modul 4 D, Figure 3-3.2 Line Chart of LS Mean Change from Baseline

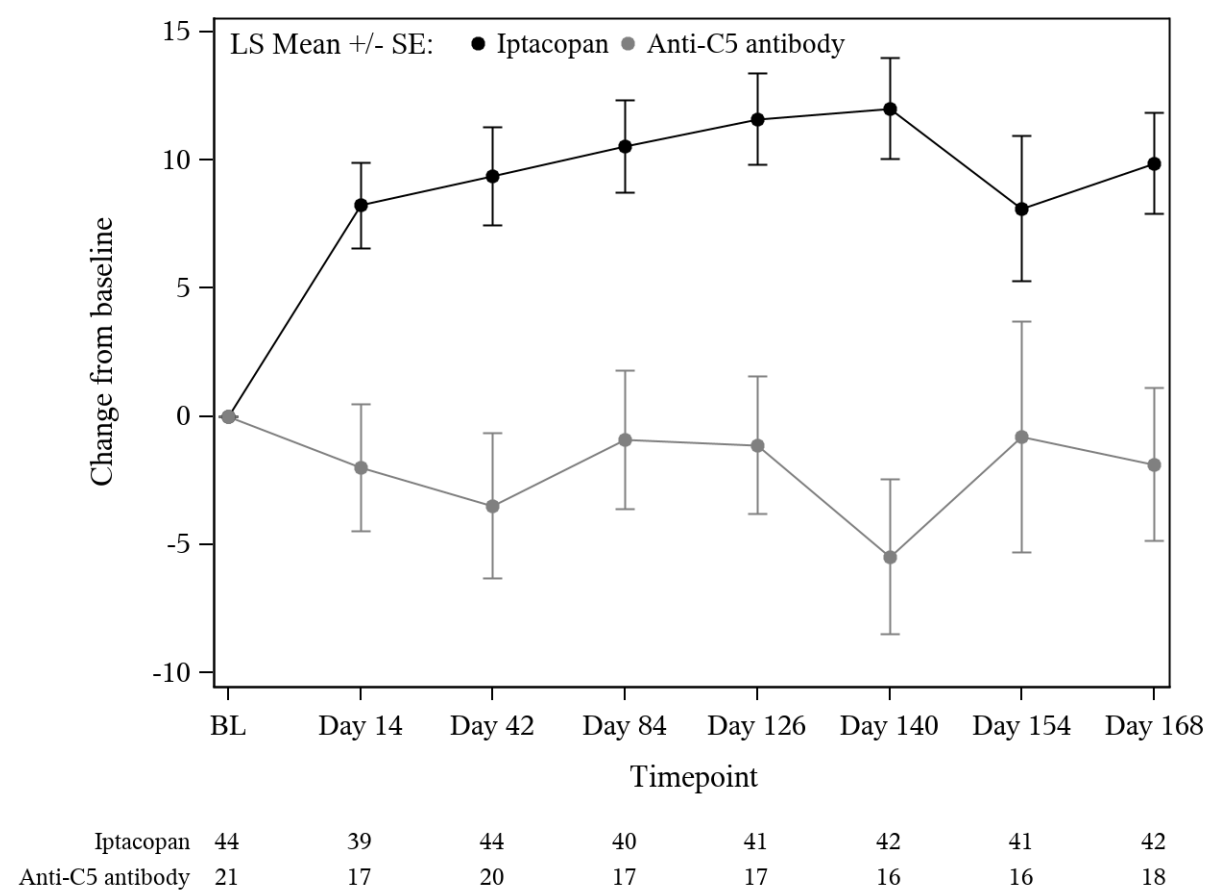


Abbildung 14: Zeitverlauf für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 QoL) Körperliche Funktion – MMRM“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: Anhang zu Modul 4 D, Figure 3-3.2 Line Chart of LS Mean Change from Baseline

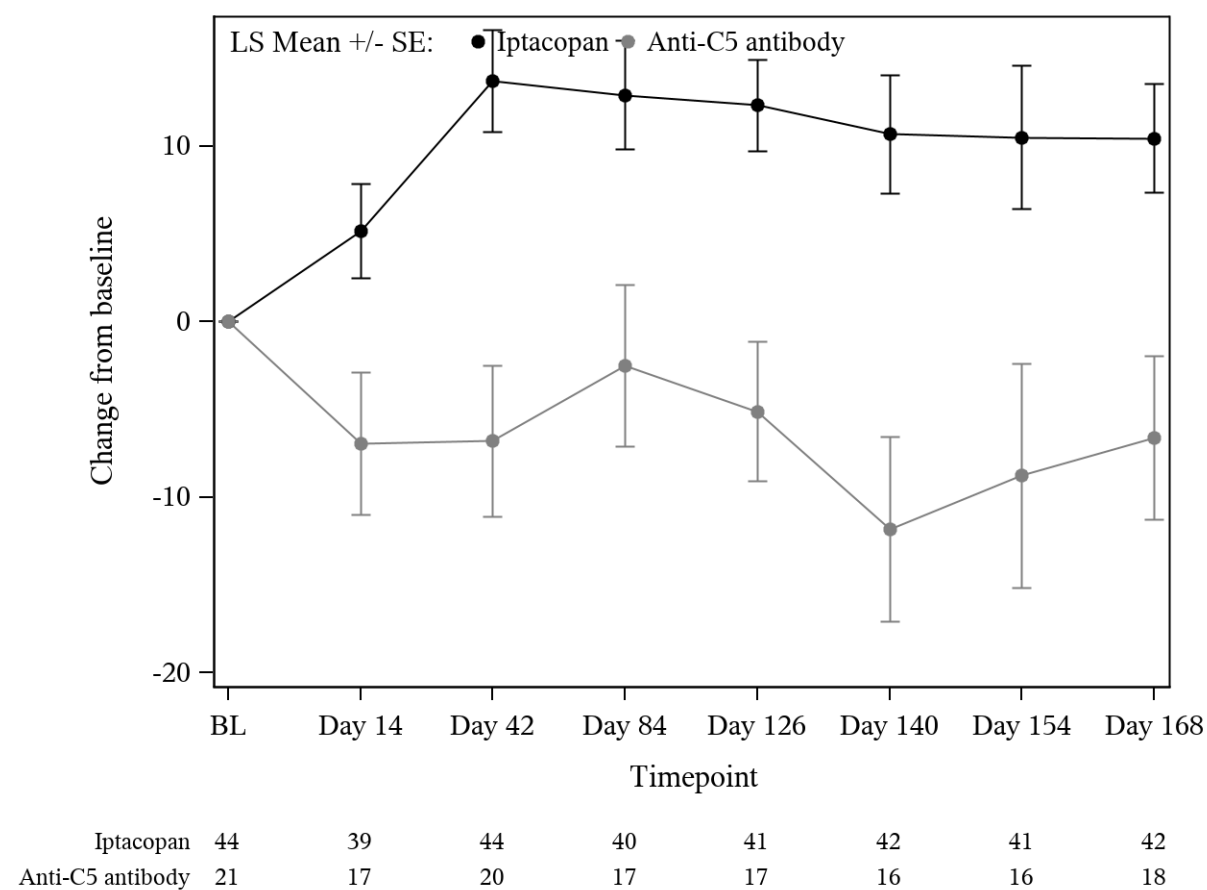


Abbildung 15: Zeitverlauf für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 QoL) Rollenfunktion – MMRM“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: Anhang zu Modul 4 D, Figure 3-3.2 Line Chart of LS Mean Change from Baseline

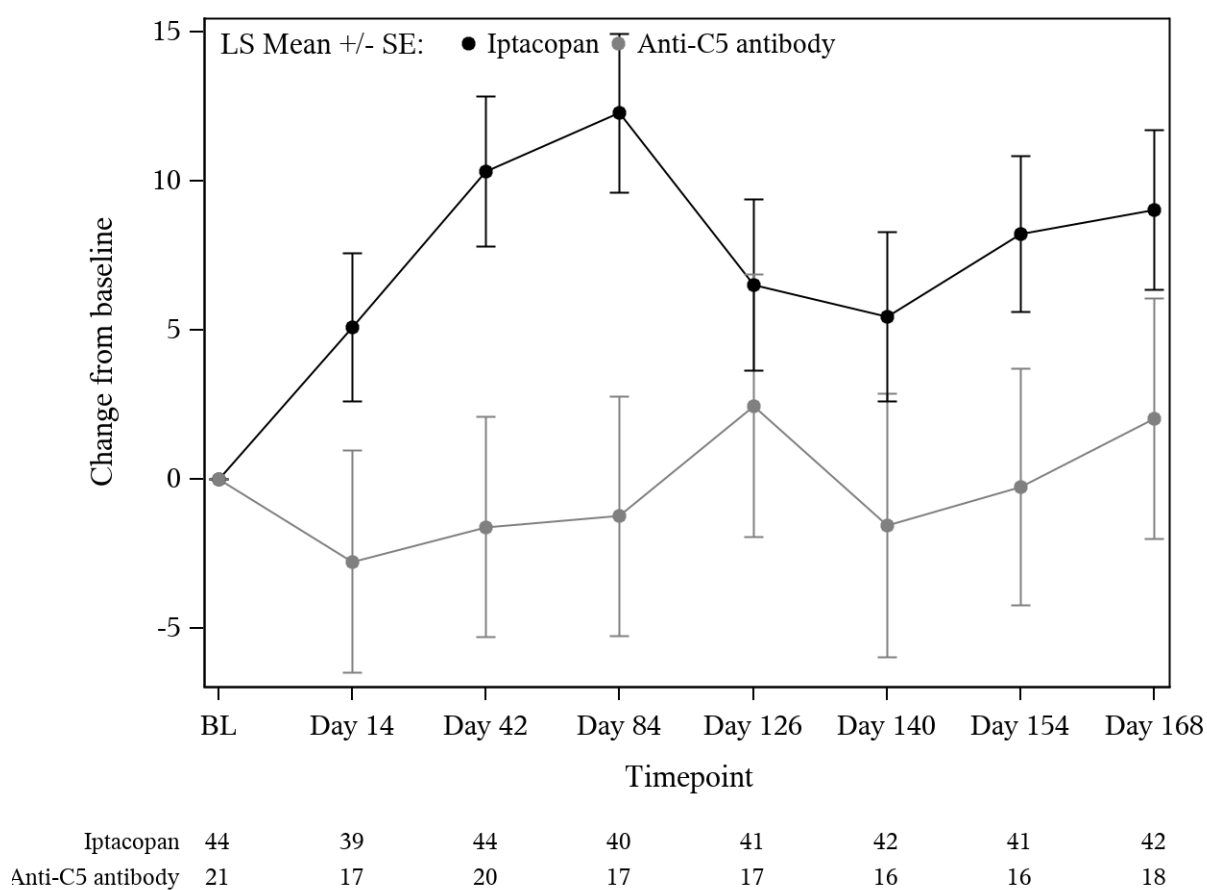


Abbildung 16: Zeitverlauf für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 QoL) Emotionale Funktion – MMRM“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: Anhang zu Modul 4 D, Figure 3-3.2 Line Chart of LS Mean Change from Baseline

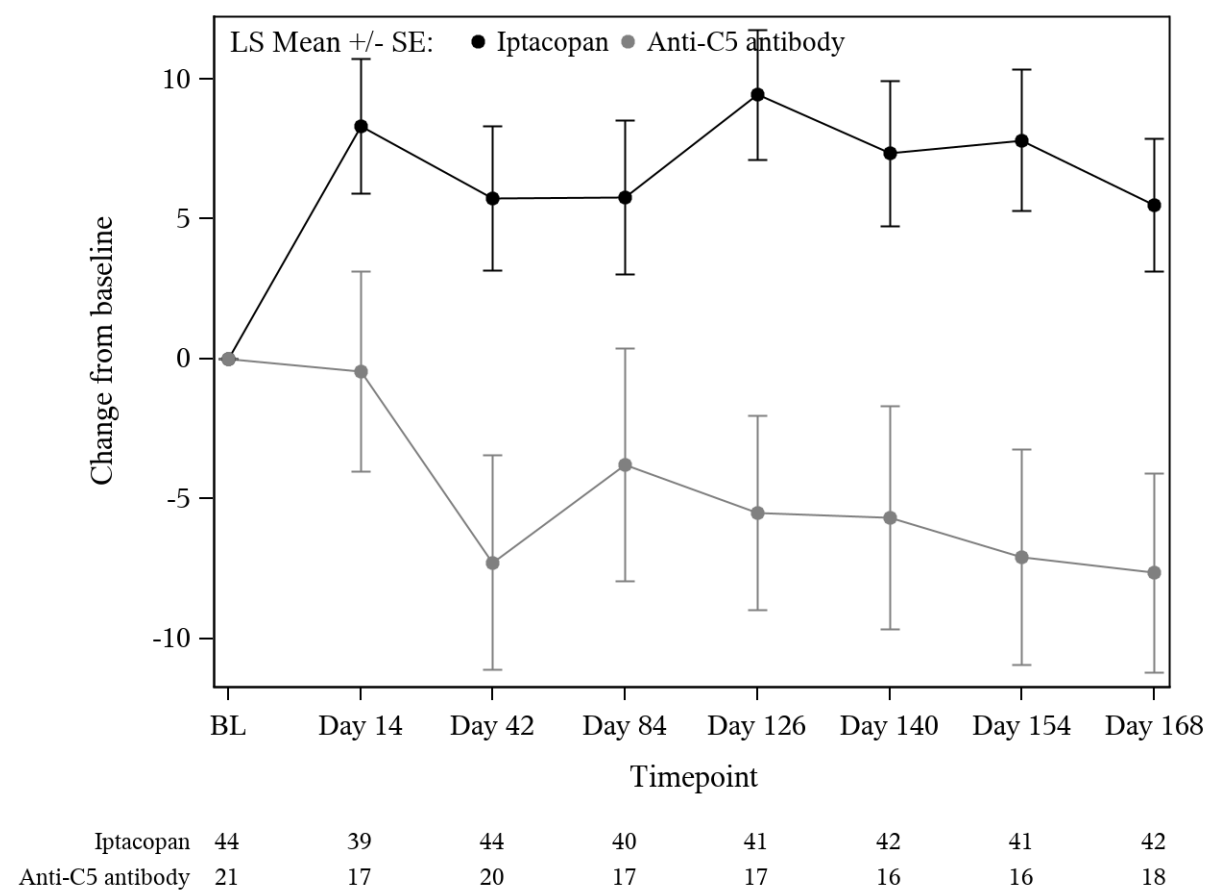


Abbildung 17: Zeitverlauf für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 QoL) Kognitive Funktion – MMRM“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: Anhang zu Modul 4 D, Figure 3-3.2 Line Chart of LS Mean Change from Baseline

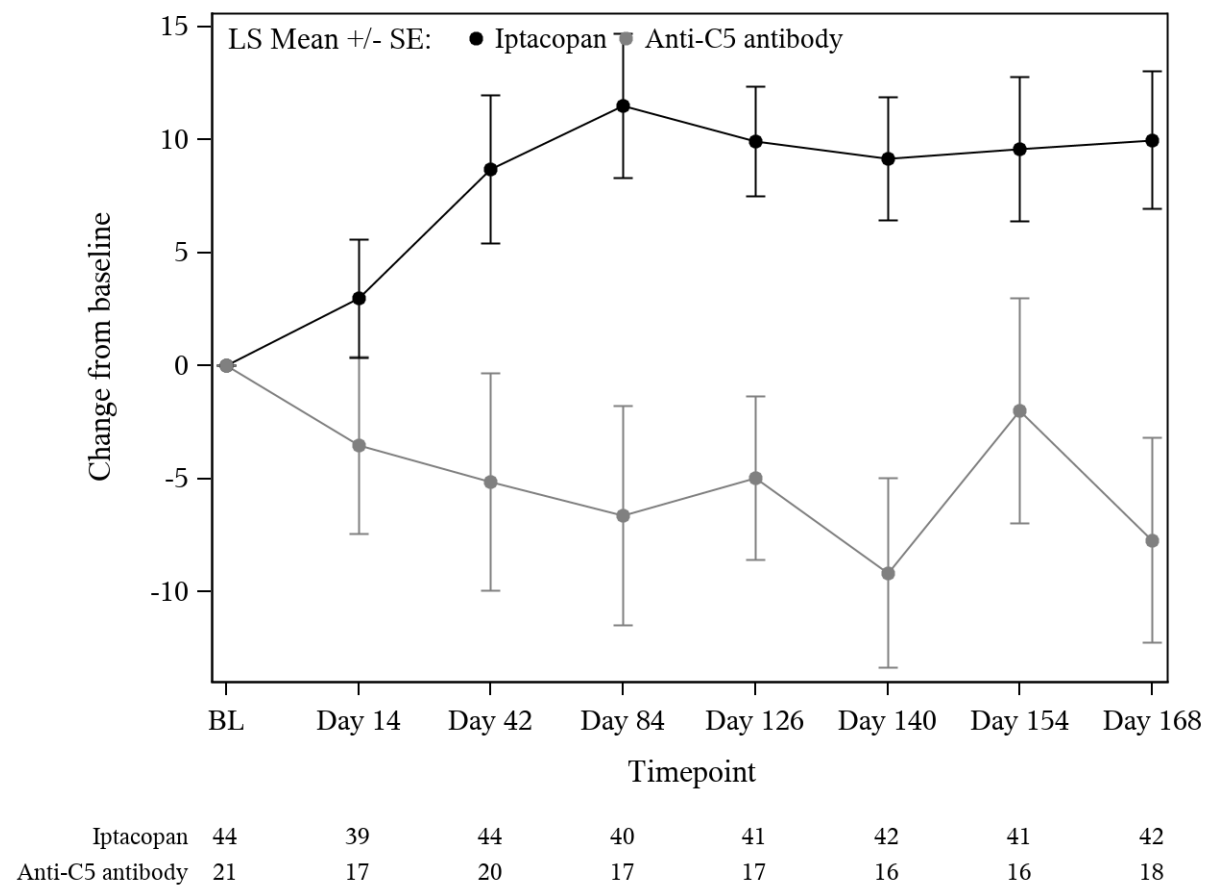


Abbildung 18: Zeitverlauf für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 QoL) Soziale Funktion – MMRM“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
 Quelle: Anhang zu Modul 4 D, Figure 3-3.2 Line Chart of LS Mean Change from Baseline

Die vorgelegte MMRM-Analyse zeigt **statistisch signifikante Vorteile von Iptacopan gegenüber den Anti-C5-Antikörpern** hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität für die Globalskala sowie für körperliche Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion und soziale Funktion. Bei allen vier Skalen liegt das Konfidenzintervall der Mittelwertdifferenz vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs. Dabei war der relevante Unterschied zwischen den Behandlungsarmen bereits innerhalb weniger Wochen nach Therapiebeginn zu verzeichnen und hielt bis zum Ende der Behandlungsphase nach 168 Tagen an.

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.

Da nur eine Studie in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurde, war die Durchführung einer Meta-Analyse nicht möglich.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.10 Nebenwirkungen (UE) – RCT

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

Tabelle 4-59: Operationalisierung von „Nebenwirkungen (UE)“

Studie	Operationalisierung
APPLY-PNH	Erfasst wurden Häufigkeit und Schweregrad von UE, die während der randomisierten Behandlung mit der Studienmedikation auftraten oder sich verschlechterten. Die Kodierung erfolgte mit Hilfe von MedDRA (Version 25.0). Der Schweregrad unerwünschter Ereignisse wurde mittels der folgenden Einstufung bewertet: • Mild (<i>mild</i>): vorübergehende Beschwerden, keine Beeinträchtigung von Alltagsaktivitäten; • Moderat (<i>moderate</i>): Beschwerden in einem Ausmaß, das die Alltagsaktivitäten beeinträchtigt; • Schwer (<i>severe</i>): Verhinderung von Alltagsaktivitäten. Als ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) wurde ein Ereignis klassifiziert, das • zum Tode führte; • unmittelbar lebensbedrohend war; • zu einer bleibenden oder schwerwiegenden Behinderung/Invalidität führte; • eine kongenitale Anomalie oder einen Geburtsfehler nach sich zog; • eine Hospitalisierung oder deren Verlängerung erforderlich machte, ausgenommen: - Routinebehandlung oder Überwachung der Studienindikation, die nicht im Zusammenhang mit einer Verschlechterung der Erkrankung stand; - elektive oder vorausgeplante Behandlung für eine bereits bestehende Erkrankung, welche nicht im Zusammenhang mit der Studienindikation stand und sich nach Unterzeichnung der Einwilligungserklärung nicht verschlechterte; - soziale Hintergründe oder Kurzzeitpflege bei gleichzeitiger Abwesenheit einer Verschlechterung des allgemeinen Gesundheitszustandes; - ambulante Notfallbehandlung für ein Ereignis, das nicht die Kriterien für ein SUE erfüllte und nicht in einer Hospitalisierung resultierte; • anderweitig als medizinisch bedeutsam betrachtet wurde, d. h. den Patienten gefährdete oder medizinische oder chirurgische Maßnahmen zur Vermeidung eines der oben genannten Vorfälle erforderlich machte. <u>Dargestellte Operationalisierungen</u> • Gesamtraten von UE^a: - Schwere UE

- SUE
- Abbrüche wegen UE

Ergänzend dargestellte Analysen:

- Gesamtrate der UE jeglichen Schweregrads^a
- Gesamtrate der UE, die eine Hospitalisierung oder deren Verlängerung erforderlich machten (gemäß SUE-Definition)^b
- Gesamtraten der UE, schwere UE sowie SUE ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse^c (Anhang 4-G, Tabelle 4-6)
- UE nach SOC und PT^d
 - UE jeglichen Schweregrads nach SOC und PT^e
 - Schwere UE nach SOC und PT^f
 - SUE nach SOC und PT^f

Statistische Methodik

In die Auswertung gingen alle UE ein, die im folgenden Zeitraum auftraten:

- Im Iptacopan-Arm in der Zeit von der ersten Behandlung mit der Studienmedikation bis zu 7 Tage nach der letzten Dosis oder dem Zeitpunkt der Tag 168-Visite (je nachdem, was früher eintrat).
- Im Anti-C5-Antikörper-Arm in der Zeit von der ersten Behandlung mit der Studienmedikation bis zum Tag vor der nächsten geplanten Dosis oder dem Zeitpunkt der Tag 168-Visite (je nachdem, was früher eintrat).

Dargestellt wurden jeweils Anzahl und Anteil an Patienten mit mindestens einem UE der jeweiligen Kategorie. Ein Patient, bei dem ein UE mehrfach auftrat, wurde dementsprechend in der jeweiligen UE-Kategorie nur einmal gezählt. Falls mehrere Schweregrade eines UE auftraten, wurde der Patient nur einmal unter dem maximalen Schweregrad gezählt.

Für die Auswertung wurden Relatives Risiko, Odds Ratio und Risikodifferenz jeweils mit zugehörigem Wald-95%-Konfidenzintervall aus der Vierfeldertafel berechnet und der Wald-p-Wert des Relativen Risikos dargestellt. In Fällen, in denen in einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten, wurde für die Schätzung von Relativem Risiko und Odds Ratio jeweils eine Stetigkeitskorrektur durch Addition von 0,5 zu jeder Zelle der Vierfeldertafel angewendet.

Die Auswertung erfolgte basierend auf der Safety-Analysepopulation (alle Patienten, die mindestens eine Dosis der vorgesehenen Studienmedikation erhalten hatten, entsprechend der tatsächlich erhaltenen Studienmedikation).

Erhebung

Die Patienten wurden während der randomisierten Studienphase kontinuierlich hinsichtlich des Auftretens von UE überwacht.

Für Angaben zu den Erhebungszeitpunkten siehe auch Tabelle 4-87.

a: Die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse jeglichen Schweregrads wurde ergänzend dargestellt, da in dieser Operationalisierung auch Ereignisse ohne unmittelbare Patientenrelevanz enthalten sind.

b: Diese Ereignisse wurden protokollgemäß als SUE eingestuft.

c: Nicht berücksichtigt wurden die PT „Durchbruchhämolyse“ und „Hämoglobinurie“.

d: Abbrüche wegen UE nach SOC und PT wurden nicht dargestellt, da keine Abbrüche wegen UE auftraten

e: Vorgelegt wurden jeweils Auswertungen für SOC und PT, die bei ≥ 10 % der Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten waren.

f: Vorgelegt wurden jeweils Auswertungen für SOC und PT, die bei ≥ 5 % der Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten waren.

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 4-60: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Nebenwirkungen (UE)“ 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
APPLY-PNH	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.2).

Auch auf Endpunktebene ist nicht von einem relevanten Verzerrungspotenzial auszugehen, da die Auswertung der Daten gemäß internationalen Standards anhand der Safety-Analysenpopulation erfolgte und es weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte gab. Aufgrund der unterschiedlichen Verabreichungsformen und -schemata der eingesetzten Wirkstoffe wurde ein offenes Studiendesign gewählt, das Verzerrungspotenzial durch die fehlende Verblindung ist jedoch als gering einzuschätzen, da zur Erhebung unerwünschter Ereignisse größtenteils objektive Kriterien herangezogen werden, wie z. B. bestimmte Messparameter zur Erhebung von unerwünschten Ereignissen oder festgelegte Definitionen eines schwerwiegenden Ereignisses (121).

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Nebenwirkungen (UE)“ deshalb für alle betrachteten Operationalisierungen als „niedrig“ eingestuft. Siehe auch Tabelle 4-88 in Anhang 4-F für eine detaillierte Bewertung des Verzerrungspotenzials.

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

4.3.1.3.10.1 Gesamtraten UE – binäre Analyse

Tabelle 4-61: Ergebnisse für den Endpunkt „Nebenwirkungen (UE)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Gesamtraten von UE

APPLY-PNH (Subpopulation c)	Behandlungsgruppen		Vergleich			
<i>Gesamtraten UE – binäre Analyse (SAF)</i>	Iptacopan (N = 44)	Anti-C5- Antikörper (N = 22)	Para- meter	Effekt- schätzer	[95 %-KI]	p-Wert
Jegliche UE, n (%)	34 (77,3)	20 (90,9)	OR	0,34	[0,07; 1,71]	0,191
			RR	0,85	[0,69; 1,05]	0,125
			RD	-0,1364	[-0,3089; 0,0362]	0,121
Jegliche schwere UE, n (%)	3 (6,8)	2 (9,1)	OR	0,73	[0,11; 4,73]	0,743
			RR	0,75	[0,14; 4,17]	0,742
			RD	-0,0227	[-0,1641; 0,1186]	0,753
Jegliche SUE, n (%)	6 (13,6)	4 (18,2)	OR	0,71	[0,18; 2,84]	0,628
			RR	0,75	[0,24; 2,39]	0,626
			RD	-0,0455	[-0,2359; 0,1450]	0,640
Jegliche Hospitalisierung, n (%)	5 (11,4)	4 (18,2)	OR	0,58	[0,14; 2,41]	0,450
			RR	0,63	[0,19; 2,10]	0,447
			RD	-0,0682	[-0,2546; 0,1183]	0,474
Anzahl Hospitalisierungen, n (%)						
0	39 (88,6)	18 (81,8)				
1	3 (6,8)	3 (13,6)				
2	2 (4,5)	0 (0,0)				
3	0 (0,0)	0 (0,0)				
4	0 (0,0)	1 (4,5)				

KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten im Analyseset; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAF: Safety Set; UE: Unerwünschtes Ereignis

Analysemethoden:
OR, RR und RD mit Wald 95% KI und p-Wert. Für die Berechnung von OR und RR wurde im Falle von Null-Ereignissen in nur einem Behandlungsarm ein Patient mit 0,5 Ereignissen zu jedem Behandlungsarm hinzugefügt.
Der Anti-C5-Antikörper war die Referenzgruppe für den Vergleich der Behandlungsgruppen.
Die Tabelle zeigt TEAE (treatment emergent adverse events), definiert als Ereignisse, die während des Behandlungszeitraums auftraten.
Der Behandlungszeitraum für Iptacopan beginnt mit dem Datum der ersten Dosis und endet 7 Tage nach der letzten verabreichten Dosis oder dem Datum der Untersuchung an Tag 168, je nachdem, was früher eintritt.
Der Weiterbehandlungszeitraum für Anti-C5 beginnt mit dem Datum der ersten Dosis und endet einen Tag vor der nächsten geplanten Dosis oder dem Datum der Untersuchung an Tag 168, je nachdem, was früher eintritt.
Datenschnitt: 06. März 2023
Quelle: Anhang zu Modul 4 D, Tabelle 4-1

Die absoluten und relativen Häufigkeiten der Gesamtraten an UE traten in jeder Kategorie in beiden Behandlungsgruppen ähnlich häufig auf. Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

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.

Da nur eine Studie in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurde, war die Durchführung einer Meta-Analyse nicht möglich.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.10.2 UE nach SOC und PT – binäre Analyse

Tabelle 4-62: Ergebnisse für den Endpunkt „Nebenwirkungen (UE)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: UE nach SOC und PT

APPLY-PNH (Subpopulation c)	Behandlungsgruppen		Vergleich			
<i>UE nach SOC und PT – binäre Analyse (SAF)</i>	Iptacopan (N = 44)	Anti-C5- Antikörper (N = 22)	Para- meter	Effekt- schätzer	[95 %-KI]	p-Wert
Infektionen und parasitäre Erkrankungen, n (%)	15 (34,1)	11 (50,0)	OR	0,52	[0,18; 1,47]	0,215
			RR	0,68	[0,38; 1,23]	0,200
			RD	-0,1591	[-0,4106; 0,0924]	0,215
COVID-19, n (%)	2 (4,5)	8 (36,4)	OR	0,08	[0,02; 0,44]	0,003
			RR	0,13	[0,03; 0,54]	0,005
			RD	-0,3182	[-0,5284; -0,1080]	0,003
Erkrankungen des Gastro- intestinaltrakts, n (%)	10 (22,7)	4 (18,2)	OR	1,32	[0,36; 4,82]	0,671
			RR	1,25	[0,44; 3,54]	0,674
			RD	0,0455	[-0,1578; 0,2487]	0,661
Erkrankungen des Nervensystems, n (%)	10 (22,7)	0 (0,0)	OR	13,70	[0,76; >99,99]	0,076
			RR	10,73	[0,66; >99,99]	0,096
			RD	0,2273	[0,1034; 0,3511]	<0,001
Kopfschmerzen, n (%)	7 (15,9)	0 (0,0)	OR	9,00	[0,49; >99,99]	0,139
			RR	7,67	[0,46; >99,99]	0,157
			RD	0,1591	[0,0510; 0,2672]	0,004
Untersuchungen, n (%)	8 (18,2)	2 (9,1)	OR	2,22	[0,43; 11,49]	0,341
			RR	2,00	[0,46; 8,63]	0,353
			RD	0,0909	[-0,0747; 0,2565]	0,282

APPLY-PNH (Subpopulation c)	Behandlungsgruppen		Vergleich			
UE nach SOC und PT – binäre Analyse (SAF)	Iptacopan (N = 44)	Anti-C5- Antikörper (N = 22)	Para- meter	Effekt- schätzer	[95 %-KI]	p-Wert
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, n (%)	7 (15,9)	2 (9,1)	OR	1,89	[0,36; 9,98]	0,452
			RR	1,75	[0,40; 7,73]	0,460
			RD	0,0682	[-0,0934; 0,2298]	0,408
Skelettmuskulatur-, Binde- gewebs- und Knochener- krankungen, n (%)	6 (13,6)	1 (4,5)	OR	3,32	[0,37; 29,42]	0,282
			RR	3,00	[0,38; 23,40]	0,295
			RD	0,0909	[-0,0427; 0,2245]	0,182
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, n (%)	5 (11,4)	6 (27,3)	OR	0,34	[0,09; 1,28]	0,111
			RR	0,42	[0,14; 1,22]	0,109
			RD	-0,1591	[-0,3675; 0,0493]	0,135
Durchbruchhämolyse, n (%)	1 (2,3)	5 (22,7)	OR	0,08	[<0,01; 0,73]	0,025
			RR	0,10	[0,01; 0,80]	0,030
			RD	-0,2045	[-0,3851; -0,0240]	0,026
Erkrankungen der Nieren und Harnwege, n (%)	5 (11,4)	1 (4,5)	OR	2,69	[0,29; 24,58]	0,380
			RR	2,50	[0,31; 20,11]	0,389
			RD	0,0682	[-0,0598; 0,1961]	0,296
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten im Analyseset; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAF: Safety Set; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschtes Ereignis						
Analysemethoden:						
OR, RR und RD mit Wald 95% KI und p-Wert. Für die Berechnung von OR und RR wurde im Falle von Null-Ereignissen in nur einem Behandlungsarm ein Patient mit 0,5 Ereignissen zu jedem Behandlungsarm hinzugefügt.						
Der Anti-C5-Antikörper war die Referenzgruppe für den Vergleich der Behandlungsgruppen.						
Die Tabelle zeigt TEAE (treatment emergent adverse events), definiert als Ereignisse, die während des Behandlungszeitraums auftraten.						
Der Behandlungszeitraum für Iptacopan beginnt mit dem Datum der ersten Dosis und endet 7 Tage nach der letzten verabreichten Dosis oder dem Datum der Untersuchung an Tag 168, je nachdem, was früher eintritt.						
Der Weiterbehandlungszeitraum für Anti-C5 beginnt mit dem Datum der ersten Dosis und endet einen Tag vor der nächsten geplanten Dosis oder dem Datum der Untersuchung an Tag 168, je nachdem, was früher eintritt.						
Datenschnitt: 06. März 2023						
Quelle: Anhang zu Modul 4 D, Tabelle 4-2						

Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich aufgetretener UE nach SOC und PT zeigten sich **zugunsten von Iptacopan bezüglich der PT „COVID-19“ und „Durchbruchhämolyse“**. Darüber hinaus zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

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.

Da nur eine Studie in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurde, war die Durchführung einer Meta-Analyse nicht möglich.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.10.3 Schwere UE nach SOC und PT – binäre Analyse

Tabelle 4-63: Ergebnisse für den Endpunkt „Nebenwirkungen (UE)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Schwere UE nach SOC und PT

APPLY-PNH (Subpopulation c)	Behandlungsgruppen		Vergleich			
<i>Schwere UE nach SOC und PT – binäre Analyse (SAF)</i>	Iptacopan (N = 44)	Anti-C5- Antikörper (N = 22)	Para- meter	Effekt- schätzer	[95 %-KI]	p-Wert
Infektionen und parasitäre Erkrankungen, n (%)	1 (2,3)	2 (9,1)	OR	0,23	[0,02; 2,72]	0,245
			RR	0,25	[0,02; 2,61]	0,247
			RD	-0,0682	[-0,1961; 0,0598]	0,296
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten im Analyseset; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAF: Safety Set; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschtes Ereignis						
Analysemethoden:						
OR, RR und RD mit Wald 95% KI und p-Wert. Für die Berechnung von OR und RR wurde im Falle von Null-Ereignissen in nur einem Behandlungsarm ein Patient mit 0,5 Ereignissen zu jedem Behandlungsarm hinzugefügt.						
Der Anti-C5-Antikörper war die Referenzgruppe für den Vergleich der Behandlungsgruppen.						
Die Tabelle zeigt TEAE (treatment emergent adverse events), definiert als Ereignisse, die während des Behandlungszeitraums auftraten.						
Der Behandlungszeitraum für Iptacopan beginnt mit dem Datum der ersten Dosis und endet 7 Tage nach der letzten verabreichten Dosis oder dem Datum der Untersuchung an Tag 168, je nachdem, was früher eintritt.						
Der Weiterbehandlungszeitraum für Anti-C5 beginnt mit dem Datum der ersten Dosis und endet einen Tag vor der nächsten geplanten Dosis oder dem Datum der Untersuchung an Tag 168, je nachdem, was früher eintritt.						
Datenschnitt: 06. März 2023						
Quelle: Anhang zu Modul 4 D, Tabelle 4-3						

Bezüglich der in der Studie aufgetretenen schweren UE nach SOC und PT zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

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.

Da nur eine Studie in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurde, war die Durchführung einer Meta-Analyse nicht möglich.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.10.4 SUE nach SOC und PT – binäre Analyse

Tabelle 4-64: Ergebnisse für den Endpunkt „Nebenwirkungen (UE)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: SUE nach SOC und PT

APPLY-PNH (Subpopulation c)	Behandlungsgruppen		Vergleich			
<i>SUE nach SOC und PT – binäre Analyse (SAF)</i>	Iptacopan (N = 44)	Anti-C5- Antikörper (N = 22)	Para- meter	Effekt- schätzer	[95 %-KI]	p-Wert
Infektionen und parasitäre Erkrankungen, n (%)	2 (4,5)	3 (13,6)	OR	0,30	[0,05; 1,96]	0,209
			RR	0,33	[0,06; 1,85]	0,209
			RD	-0,0909	[-0,2470; 0,0651]	0,254
COVID-19, n (%)	1 (2,3)	2 (9,1)	OR	0,23	[0,02; 2,72]	0,245
			RR	0,25	[0,02; 2,61]	0,247
			RD	-0,0682	[-0,1961; 0,0598]	0,296
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten im Analyseset; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAF: Safety Set; SOC: Systemorganklasse; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis Analysemethoden: OR, RR und RD mit Wald 95% KI und p-Wert. Für die Berechnung von OR und RR wurde im Falle von Null-Ereignissen in nur einem Behandlungsarm ein Patient mit 0,5 Ereignissen zu jedem Behandlungsarm hinzugefügt. Der Anti-C5-Antikörper war die Referenzgruppe für den Vergleich der Behandlungsgruppen. Die Tabelle zeigt TEAE (treatment emergent adverse events), definiert als Ereignisse, die während des Behandlungszeitraums auftraten. Der Behandlungszeitraum für Iptacopan beginnt mit dem Datum der ersten Dosis und endet 7 Tage nach der letzten verab- reichten Dosis oder dem Datum der Untersuchung an Tag 168, je nachdem, was früher eintritt. Der Weiterbehandlungszeitraum für Anti-C5 beginnt mit dem Datum der ersten Dosis und endet einen Tag vor der nächsten geplanten Dosis oder dem Datum der Untersuchung an Tag 168, je nachdem, was früher eintritt. Datenschnitt: 06. März 2023 Quelle: Anhang zu Modul 4 D, Tabelle 4-4						

Bezüglich der in der Studie aufgetretenen SUE nach SOC und PT zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

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.

Da nur eine Studie in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurde, war die Durchführung einer Meta-Analyse nicht möglich.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.11 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.

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

Tabelle 4-65: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

APPLY-PNH (<i>Subpopulation c</i>)	Alter	Ge- schlecht	Hb- Wert zu Baseline	Vorheriger Anti-C5- Antikörper in den letzten 6 Monaten vor Randomisierung	Transfusion in den letzten 6 Monaten vor Randomisierung	Region
Transfusionsvermeidung zwischen Tag 1 und 168, nur tatsächliche Transfusionen – logistische Regression	○	○	○	○	○	○
Transfusionsvermeidung zwischen Tag 1 und 168, nur tatsächliche Transfusionen mit Symptomen – log. Regression	○	○	○	○	○	○
Transfusionsvermeidung zwischen Tag 1 und 336, nur tatsächliche Transfusionen – logistische Regression	○	○	○	○	○	○
Transfusionsvermeidung zwischen Tag 1 und 336, nur tatsächliche Transfusionen mit Symptomen – log. Regression	○	○	○	○	○	○
Hb-Erhöhung um ≥ 2 g/dl bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung – logistische Regression	●	●	●	●	●	○
Hb-Erhöhung auf ≥ 12 g/dl bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung – logistische Regression	●	●	●	●	●	○
FACIT-Fatigue – MMRM	○	○	○	○	○	○
EORTC QLQ-C30 Fatigue – MMRM	○	○	○	○	○	○
EORTC QLQ-C30 Schmerzen – MMRM	○	○	○	○	○	○
EORTC QLQ-C30 Dyspnoe – MMRM	○	○	○	○	○	○
EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit – MMRM	○	○	○	○	○	○
EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität – MMRM	○	○	○	○	○	○
EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktion – MMRM	○	○	○	○	○	○
EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion – MMRM	○	○	○	○	○	○
EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion – MMRM	○	○	○	○	○	○
EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion – MMRM	○	○	○	○	○	○

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

APPLY-PNH (<i>Subpopulation c</i>)	Alter	Ge- schlecht	Hb- Wert zu Baseline	Vorheriger Anti-C5- Antikörper in den letzten 6 Monaten vor Randomisierung	Transfusion in den letzten 6 Monaten vor Randomisierung	Region
EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion – MMRM	○	○	○	○	○	○
EQ-5D-5L VAS – MMRM	○	○	○	○	○	○
Jegliche UE – binäre Analyse	○	○	○	○	○	○
PNH Hämolyse und Thrombose – binäre Analyse	○	○	○	○	○	○

Tabelle 4-66: Größe der Subgruppen

APPLY-PNH (<i>Subpopulation c</i>)		Behandlungsgruppen		
Subgruppen (FAS)		Iptacopan (N = 44)	Anti-C5-Antikörper (N = 22)	Gesamt (N = 66)
Alter, n (%)				
< 45 Jahre		16 (36,4)	10 (45,5)	26 (39,4)
≥ 45 Jahre		28 (63,6)	12 (54,5)	40 (60,6)
Geschlecht, n (%)				
männlich		14 (31,8)	6 (27,3)	20 (30,3)
weiblich		30 (68,2)	16 (72,7)	46 (69,7)
Hb-Wert zu Baseline, n (%)				
< 9 g/dL		22 (50,0)	10 (45,5)	32 (48,5)
≥ 9 g/dL		22 (50,0)	12 (54,5)	34 (51,5)
Vorheriger Anti-C5-Antikörper in den letzten 6 Monaten vor Randomisierung, n (%)				
Eculizumab		30 (68,2)	17 (77,3)	47 (71,2)
Ravulizumab		14 (31,8)	5 (22,7)	19 (28,8)
Transfusion in den letzten 6 Monaten vor Randomisierung, n (%)				
nein		23 (52,3)	10 (45,5)	33 (50,0)
ja		21 (47,7)	12 (54,5)	33 (50,0)
Region, n (%)				
Europa		34 (77,3)	18 (81,8)	52 (78,8)
Sonstige		10 (22,7)	4 (18,2)	14 (21,2)
FAS: Full Analysis Set, Hb: Hämoglobin; MAVE: Major Adverse Vascular Event; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; PNH: paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie Datenschnitt: 06. März 2023 Quelle: Anhang zu Modul 4 D, Tabelle 1-5				

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

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-67 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 4-67: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt

APPLY-PNH (Subpopulation c)	Alter	Ge- schlecht	Hb-Wert zu Baseline	Vorheriger Anti-C5- Antikör-per in den letzten 6 Monaten vor Randomisierung	Transfusion in den letzten 6 Monaten vor Randomisierung	Region
Transfusionsvermeidung zwischen Tag 1 und 168, nur tatsächliche Transfusionen – logistische Regression	0,755	0,276	0,813	0,807	0,983	0,782
Transfusionsvermeidung zwischen Tag 1 und 168, nur tatsächliche Transfusionen mit Symptomen – log. Regression	0,569	0,353	0,596	0,78	0,981	0,744
Transfusionsvermeidung zwischen Tag 1 und 336, nur tatsächliche Transfusionen – logistische Regression	0,915	0,438	0,977	0,754	0,494	0,443
Transfusionsvermeidung zwischen Tag 1 und 336, nur tatsächliche Transfusionen mit Symptomen – log. Regression	0,982	0,501	0,971	0,81	0,537	0,829
Hb-Erhöhung um ≥ 2 g/dl bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung – logistische Regression	0,982	0,417	0,674	0,651	0,732	0,408
Hb-Erhöhung auf ≥ 12 g/dl bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung – logistische Regression	0,989	0,396	0,177	0,777	0,244	0,862
FACIT-Fatigue – MMRM	0,088	0,051	0,723	0,595	0,039	0,065
EORTC QLQ-C30 Fatigue – MMRM	0,148	0,182	0,766	0,859	0,201	0,696
EORTC QLQ-C30 Schmerzen – MMRM	0,432	0,233	0,104	0,421	0,007	0,789
EORTC QLQ-C30 Dyspnoe – MMRM	0,022	0,621	0,224	0,862	0,921	0,145
EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit – MMRM	0,902	0,259	0,635	0,394	0,89	0,368
EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand /Lebensqualität – MMRM	0,686	0,13	0,803	0,437	0,051	0,229
EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktion – MMRM	0,545	0,365	0,548	0,33	0,433	0,105
EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion – MMRM	0,572	0,36	0,397	0,391	0,279	0,417

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

APPLY-PNH (<i>Subpopulation c</i>)	Alter	Ge- schlecht	Hb-Wert zu Baseline	Vorheriger Anti-C5- Antikör-per in den letzten 6 Monaten vor Randomisierung	Transfusion in den letzten 6 Monaten vor Randomisierung	Region
EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion – MMRM	0,45	0,297	0,923	0,522	0,86	0,188
EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion – MMRM	0,502	0,553	0,746	0,55	0,009	0,199
EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion – MMRM	0,361	0,473	0,419	0,119	0,006	0,438
EQ-5D-5L VAS – MMRM	0,666	0,904	0,912	0,855	0,234	0,335
Jegliche UE – binäre Analyse	0,899	0,579	0,758	0,517	0,273	0,189
PNH-Hämolyse und Thrombose – binäre Analyse	NA*	NA*	NA*	0,304	NA*	0,244
a: Interaktions-p-Wert basierend auf einer Erweiterung des logistischen Regressionsmodells durch die entsprechende Subgruppenvariable und den Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenvariable Die Subgruppenergebnisse nach „Dauer der Vorbehandlung mit einem Anti-C5-Antikörper“ wurden aufgrund der geringen Patientenzahlen in dieser Subgruppe nicht berechnet, da die resultierenden Subgruppen nicht jeweils mindestens 10 Patienten umfassten. * nicht ausgewertet, da in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind. EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D-5L: European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Version; Hb: Hämoglobin; MAVE: Major Adverse Vascular Event; MMRM: mixed model with repeated measures; NA: nicht ausgewertet; PNH: paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala Quelle: Anhang zu Modul 4 D Tabelle 5-1.2.1 – Tabelle 5-3.5.7						

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.

Subgruppenanalysen werden nur für Subgruppenfaktoren mit mindestens zehn Patienten in jeder Subgruppe dargestellt. Zusätzlich wird für binäre Parameter die Subgruppenanalyse nur dargestellt, falls es mindestens zehn Ereignisse in mindestens einer Subgruppe gibt.

Die Ergebnisse werden nur für diejenigen Subgruppenanalysen in diesem Abschnitt dargestellt, bei denen der Interaktionstest einen Hinweis auf eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch das Subgruppenmerkmal ergab. Die Ergebnisse aller durchgeführten Subgruppenanalysen sind dem Anhang zu diesem Modul zu entnehmen. Aus der Vielzahl der Kombinationen aus Subgruppen und Endpunkten ergaben sich multiple statistische Tests. Trotz der Multiplizität wurden alle statistischen Tests ohne Adjustierung des Signifikanzniveaus durchgeführt.

Eine zusammenfassende Beschreibung der Subgruppenanalysen befindet sich am Ende dieses Abschnitts.

4.3.1.3.11.1 Fatigue (FACIT-Fatigue) – MMRM

Tabelle 4-68: Ergebnisse für den Endpunkt „Fatigue (FACIT-Fatigue) nach Transfusion innerhalb von 6 Monaten vor Randomisierung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

APPLY-PNH (Subpopulation c)	Behandlungsgruppen		Vergleich		
	Iptacopan (N = 44)	Anti-C5- Antikörper (N = 22)	Adj. Mittelwert differenz	[95 %-KI]	p-Wert
FACIT Fatigue					
N' LS Mean (SE) N' LS Mean (SE)					
Transfusion innerhalb von 6 Monaten vor Randomisierung					
Interaktionstest	p = 0,039				
Nein	23 6,49 (1,05)	8 2,45 (1,62)	4,04	[0,27; 7,81]	0,037
Ja	21 6,07 (1,60)	11 -3,64 (2,47)	9,72	[4,09; 15,35]	0,001
FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; LS mean: least square mean; MMRM: mixed model with repeated measures; N: Anzahl der Patienten im Analyseset; N': Anzahl der Patienten mit auswertbarem Baseline- und Post-Baseline-Wert bei der Visite; SE: Standardfehler (standard error)					
Analysemethode für Interaktionstest:					
MMRM mit unstrukturierter Kovarianzmatrix:					
Veränderung gegenüber Baseline = Behandlung + Visite + Behandlung * Visite + Baseline-Wert + Baseline-Wert * Visite + Subgruppenfaktor + Behandlung * Subgruppenfaktor + Subgruppenfaktor * Visite + Behandlung * Subgruppenfaktor * Visite + Transfusionshistorie in den letzten 6 Monaten vor Randomisierung + vorheriger Anti-C5-Antikörper					
Wenn das Modell für einen Parameter nicht konvergierte, wurde die Kovarianzstruktur in der Reihenfolge Toeplitz, autoregressiv erster Ordnung, zusammengesetzte Symmetrie vereinfacht.					
Die Kovariaten Transfusionsanamnese, vorherige Anti-C5-Behandlung, Geschlecht und Alter wurden aus der Modellgleichung ausgeschlossen, wenn sie mit dem Untergruppenfaktor verbunden waren.					
Der p-Wert des Interaktionstests ist der p-Wert vom Typ III für die 2-fache Interaktion Behandlung * Subgruppenfaktor.					
Analysemethoden für die Analyse innerhalb der Subgruppe:					
Adjustierte Mittelwertdifferenz (LS mean) gegenüber Baseline, ermittelt aus MMRM mit unstrukturierter Kovarianzmatrix:					
Veränderung gegenüber Baseline = Behandlung + Visite + Behandlung * Visite + Baseline-Wert + Baseline-Wert * Visite + Transfusionshistorie in den letzten 6 Monaten vor Randomisierung + vorheriger Anti-C5-Antikörper					
Wenn das Modell für einen Parameter nicht konvergierte, wurde die Kovarianzstruktur in der Reihenfolge Toeplitz, autoregressiv erster Ordnung, zusammengesetzte Symmetrie vereinfacht.					
Die Kovariaten Transfusionsanamnese, vorherige Anti-C5-Behandlung, Geschlecht und Alter wurden aus der Modellgleichung ausgeschlossen, wenn sie mit dem Untergruppenfaktor verbunden waren.					
Die Anti-C5-Antikörper waren die Referenzgruppe für den Vergleich der Behandlungsgruppen.					
LS Means und Vergleiche werden am Tag 126 - 168 als lineare Funktion der Parameterschätzungen berechnet.					
Patienten mit einem auswertbaren Wert zu Baseline und mindestens einem auswertbaren Post-Baseline-Wert wurden in die Analyse einbezogen.					
Interkurrente Ereignisse aufgrund von Behandlungsabbrüchen, Durchbruchhämolyse-Ereignissen, MAVEs und Erythrozytentransfusionen wurden mit einer „Treatment Policy“-Strategie behandelt, d. h. Daten, die nach dem Auftreten des Ereignisses gewonnen wurden, wurden nicht durch imputierte Werte ersetzt.					
Fehlende Werte wurden nicht imputiert, d. h. die Analyse basierte ausschließlich auf beobachteten Daten.					
Datenschnitt: 06. März 2023					
Quelle: Anhang zu Modul 4 D, Tabelle 5-2.1.1					

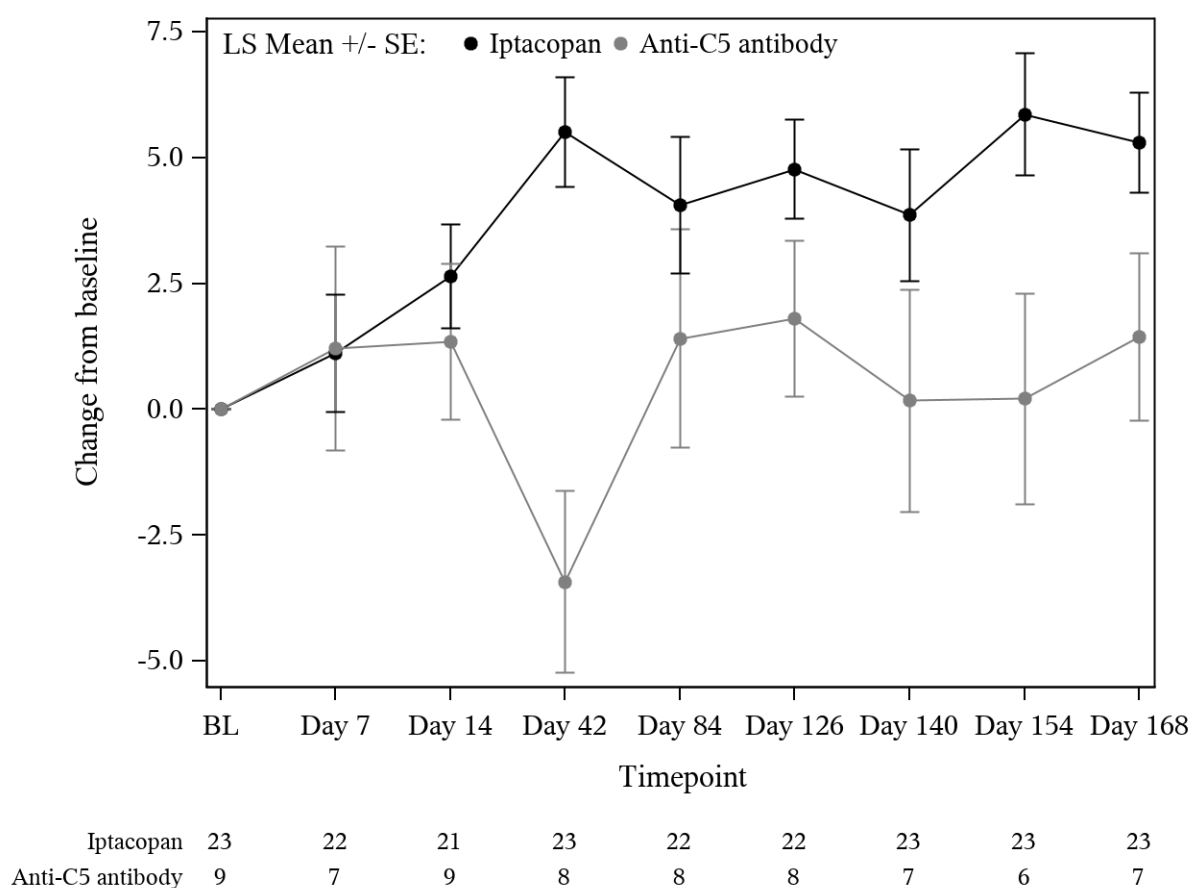


Abbildung 19: Zeitverlauf für den Endpunkt „Fatigue (FACIT-Fatigue) nach Transfusion innerhalb von 6 Monaten vor Randomisierung (nein) – MMRM“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: Anhang zu Modul 4 D, Figure 5-2.1.1 Line Chart of LS Mean Change from Baseline

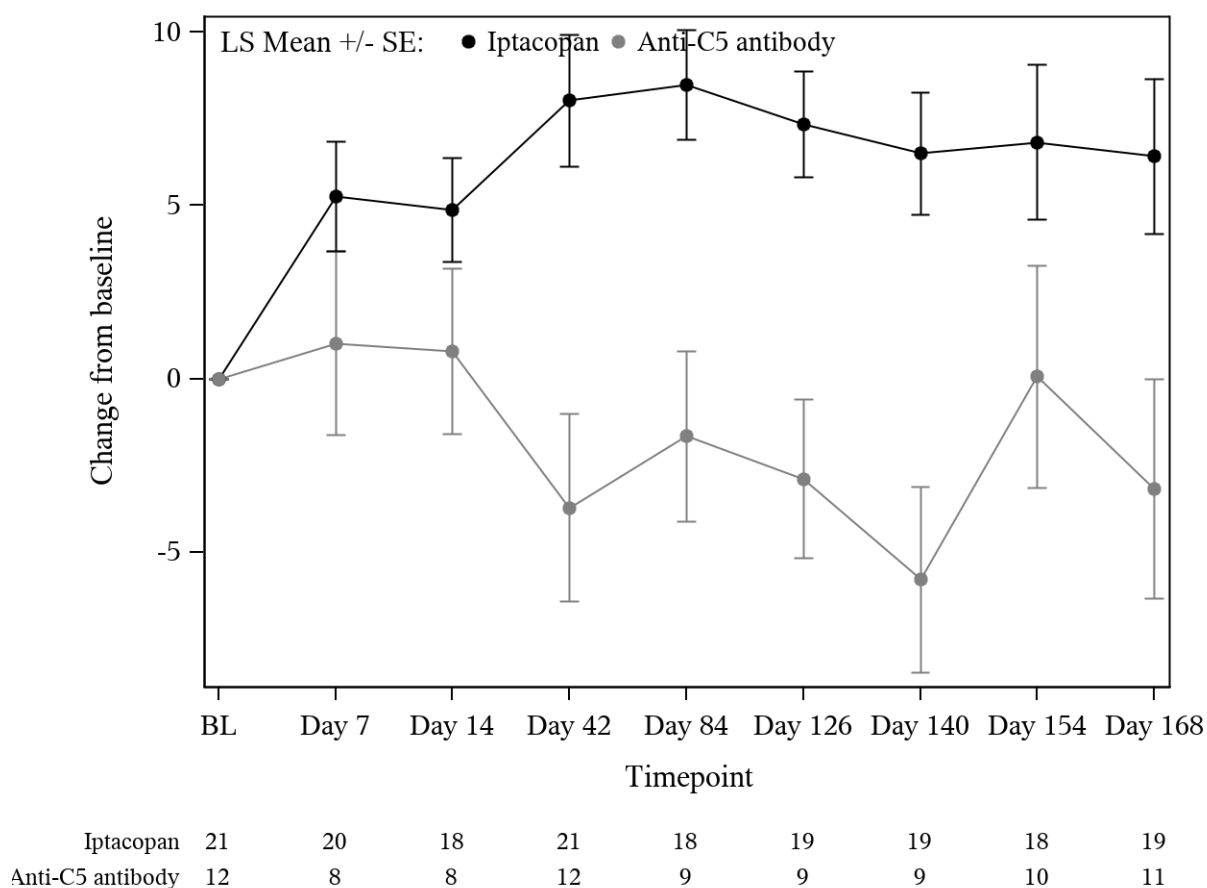


Abbildung 20: Zeitverlauf für den Endpunkt „Fatigue (FACIT-Fatigue) nach Transfusion innerhalb von 6 Monaten vor Randomisierung (ja) – MMRM“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: Anhang zu Modul 4 D, Figure 5-2.1.1 Line Chart of LS Mean Change from Baseline

4.3.1.3.11.2 Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30) – MMRM

Tabelle 4-69: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 Schmerzen) nach Transfusion innerhalb von 6 Monaten vor Randomisierung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

APPLY-PNH (Subpopulation c)	Behandlungsgruppen		Vergleich		
	Iptacopan (N = 44)	Anti-C5- Antikörper (N = 22)	Adj. Mittelwert differenz	[95 %-KI]	p-Wert
EORTC QLQ-C30 – Schmerzen					
	N' LS Mean (SE)		N' LS Mean (SE)		
Transfusion innerhalb von 6 Monaten vor Randomisierung					
Interaktionstest	p = 0,007				
Nein	23 -2,20 (2,60)	8 -5,91 (4,25)	3,70	[-6,27; 13,68]	0,454
Ja	21 -1,12 (2,41)	11 7,99 (3,83)	-9,11	[-17,82; -0,41]	0,041
EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Core 30; FAS, Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; LS mean: least square mean; MMRM: mixed model with repeated measures; N: Anzahl der Patienten im Analyseset; N': Anzahl der Patienten mit auswertbarem Baseline- und Post-Baseline-Wert bei der Visite; SE: Standardfehler (standard error)					
Analysemethode für Interaktionstest: MMRM mit unstrukturierter Kovarianzmatrix: Veränderung gegenüber Baseline = Behandlung + Visite + Behandlung * Visite + Baseline-Wert + Baseline-Wert * Visite + Subgruppenfaktor + Behandlung * Subgruppenfaktor + Subgruppenfaktor * Visite + Behandlung * Subgruppenfaktor * Visite + Transfusionshistorie in den letzten 6 Monaten vor Randomisierung + vorheriger Anti-C5-Antikörper Wenn das Modell für einen Parameter nicht konvergierte, wurde die Kovarianzstruktur in der Reihenfolge Toeplitz, autoregressiv erster Ordnung, zusammengesetzte Symmetrie vereinfacht. Die Kovariaten Transfusionsanamnese, vorherige Anti-C5-Behandlung, Geschlecht und Alter wurden aus der Modellgleichung ausgeschlossen, wenn sie mit dem Untergruppenfaktor verbunden waren. Der p-Wert des Interaktionstests ist der p-Wert vom Typ III für die 2-fache Interaktion Behandlung * Subgruppenfaktor.					
Analysemethoden für die Analyse innerhalb der Subgruppe: Adjustierte Mittelwertdifferenz (LS mean) gegenüber Baseline, ermittelt aus MMRM mit unstrukturierter Kovarianzmatrix: Veränderung gegenüber Baseline = Behandlung + Visite + Behandlung * Visite + Baseline-Wert + Baseline-Wert * Visite + Transfusionshistorie in den letzten 6 Monaten vor Randomisierung + vorheriger Anti-C5-Antikörper Wenn das Modell für einen Parameter nicht konvergierte, wurde die Kovarianzstruktur in der Reihenfolge Toeplitz, autoregressiv erster Ordnung, zusammengesetzte Symmetrie vereinfacht. Die Kovariaten Transfusionsanamnese, vorherige Anti-C5-Behandlung, Geschlecht und Alter wurden aus der Modellgleichung ausgeschlossen, wenn sie mit dem Untergruppenfaktor verbunden waren. Die Anti-C5-Antikörper waren die Referenzgruppe für den Vergleich der Behandlungsgruppen. LS Means und Vergleiche werden am Tag 126 - 168 als lineare Funktion der Parameterschätzungen berechnet.					
Patienten mit einem auswertbaren Wert zu Baseline und mindestens einem auswertbaren Post-Baseline-Wert wurden in die Analyse einbezogen. Interkurrente Ereignisse aufgrund von Behandlungsabbrüchen, Durchbruchhämolyse-Ereignissen, MAVEs und Erythrozytentransfusionen wurden mit einer „Treatment Policy“-Strategie behandelt, d. h. Daten, die nach dem Auftreten des Ereignisses gewonnen wurden, wurden nicht durch imputierte Werte ersetzt. Fehlende Werte wurden nicht imputiert, d. h. die Analyse basierte ausschließlich auf beobachteten Daten.					
Datenschnitt: 06. März 2023					
Quelle: Anhang zu Modul 4 D, Tabelle 5-2.2.3.1					

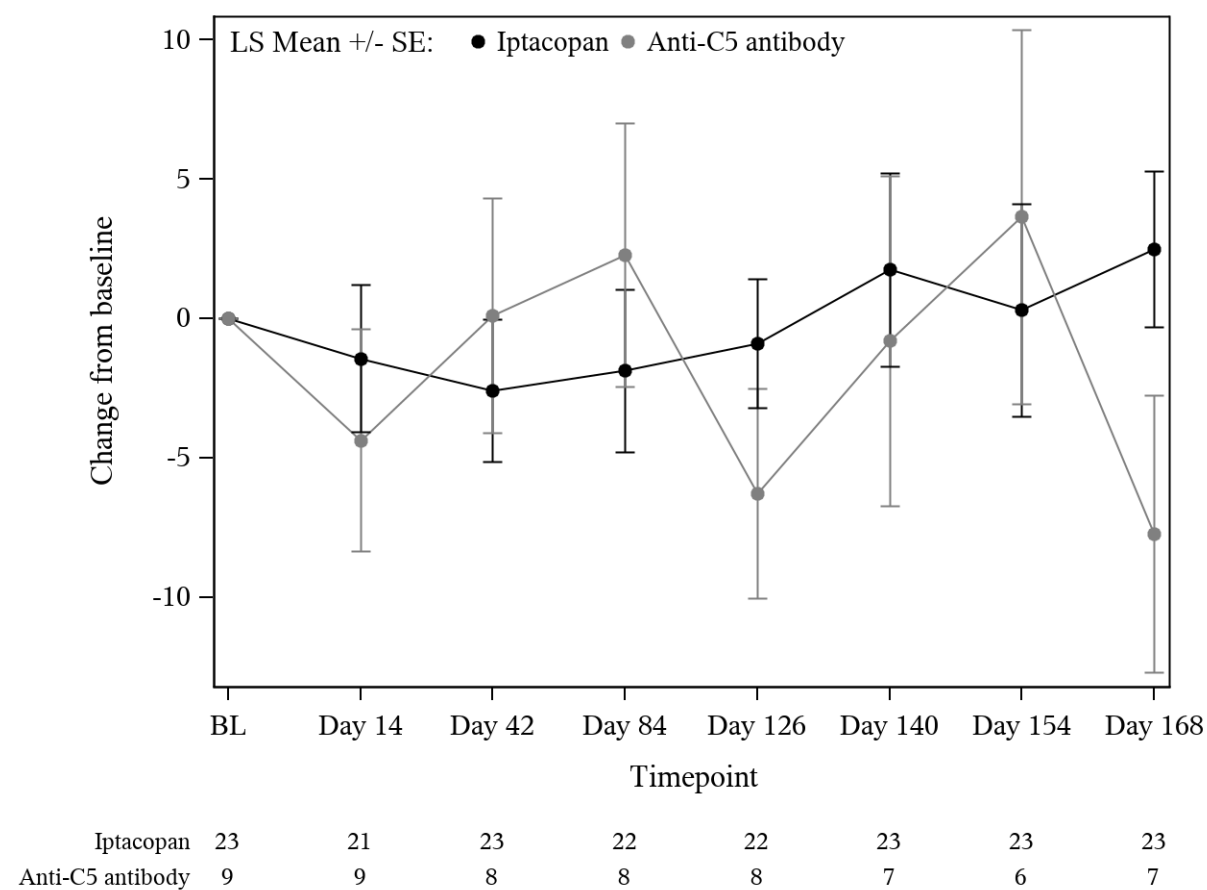


Abbildung 21: Zeitverlauf für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 Schmerzen) nach Transfusion innerhalb von 6 Monaten vor Randomisierung (nein) – MMRM“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: Anhang zu Modul 4 D, Figure 5-2.2.3.1 Line Chart of LS Mean Change from Baseline

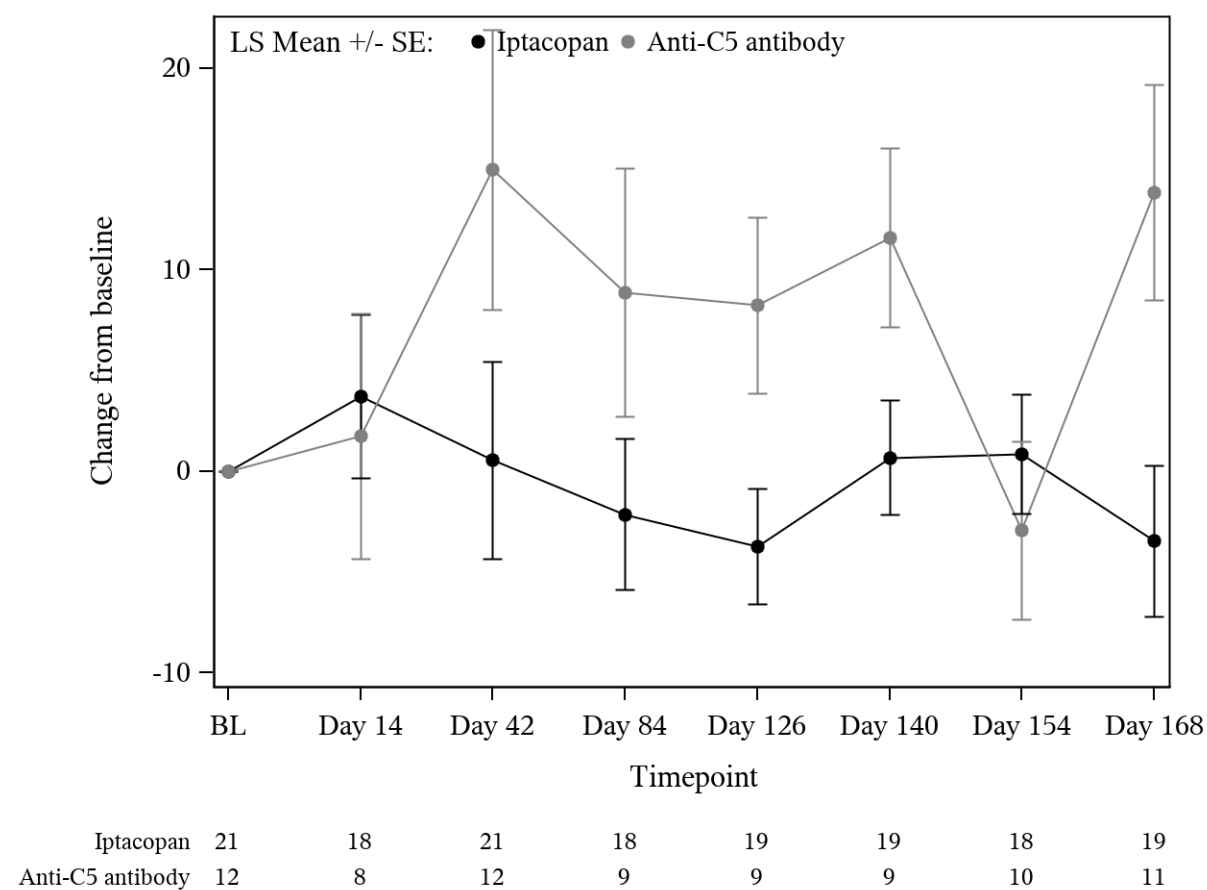


Abbildung 22: Zeitverlauf für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 Schmerzen) nach Transfusion innerhalb von 6 Monaten vor Randomisierung (ja) – MMRM“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: Anhang zu Modul 4 D, Figure 5-2.2.3.1 Line Chart of LS Mean Change from Baseline

Tabelle 4-70: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 Dyspnoe) nach Alter und Vorgeschichte von MAVE“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

APPLY-PNH (Subpopulation c)	Behandlungsgruppen		Vergleich		
	Iptacopan (N = 44)	Anti-C5- Antikörper (N = 22)	Adj. Mittelwert differenz	[95 %-KI]	p-Wert
EORTC QLQ-C30 – Dyspnoe					
	N' LS Mean (SE)		N' LS Mean (SE)		
Alterskategorien					
Interaktionstest	p = 0,022				
< 45 Jahre	16 -22,20 (6,92)	8 12,13 (7,13)	-34,33	[-50,52; -18,14]	<0,001
≥ 45 Jahre	28 -16,74 (2,87)	11 -1,29 (4,82)	-15,45	[-26,77; -4,13]	0,009
EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Core 30; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; LS mean: least square mean; MAVE: Major Adverse Vascular Event; MMRM: mixed model with repeated measures; N: Anzahl der Patienten im Analyseset; N': Anzahl der Patienten mit auswertbarem Baseline- und Post-Baseline-Wert bei der Visite; SE: Standardfehler (standard error)					
Analysemethode für Interaktionstest:					
MMRM mit unstrukturierter Kovarianzmatrix:					
Veränderung gegenüber Baseline = Behandlung + Visite + Behandlung * Visite + Baseline-Wert + Baseline-Wert * Visite + Subgruppenfaktor + Behandlung * Subgruppenfaktor + Subgruppenfaktor * Visite + Behandlung * Subgruppenfaktor * Visite + Transfusionshistorie in den letzten 6 Monaten vor Randomisierung + vorheriger Anti-C5-Antikörper					
Wenn das Modell für einen Parameter nicht konvergierte, wurde die Kovarianzstruktur in der Reihenfolge Toeplitz, autoregressiv erster Ordnung, zusammengesetzte Symmetrie vereinfacht.					
Die Kovariaten Transfusionsanamnese, vorherige Anti-C5-Behandlung, Geschlecht und Alter wurden aus der Modellgleichung ausgeschlossen, wenn sie mit dem Untergruppenfaktor verbunden waren.					
Der p-Wert des Interaktionstests ist der p-Wert vom Typ III für die 2-fache Interaktion Behandlung * Subgruppenfaktor.					
Analysemethoden für die Analyse innerhalb der Subgruppe:					
Adjustierte Mittelwertdifferenz (LS mean) gegenüber Baseline, ermittelt aus MMRM mit unstrukturierter Kovarianzmatrix:					
Veränderung gegenüber Baseline = Behandlung + Visite + Behandlung * Visite + Baseline-Wert + Baseline-Wert * Visite + Transfusionshistorie in den letzten 6 Monaten vor Randomisierung + vorheriger Anti-C5-Antikörper					
Wenn das Modell für einen Parameter nicht konvergierte, wurde die Kovarianzstruktur in der Reihenfolge Toeplitz, autoregressiv erster Ordnung, zusammengesetzte Symmetrie vereinfacht.					
Die Kovariaten Transfusionsanamnese, vorherige Anti-C5-Behandlung, Geschlecht und Alter wurden aus der Modellgleichung ausgeschlossen, wenn sie mit dem Untergruppenfaktor verbunden waren.					
Die Anti-C5-Antikörper waren die Referenzgruppe für den Vergleich der Behandlungsgruppen.					
LS Means und Vergleiche werden am Tag 126 - 168 als lineare Funktion der Parameterschätzungen berechnet.					
Patienten mit einem auswertbaren Wert zu Baseline und mindestens einem auswertbaren Post-Baseline-Wert wurden in die Analyse einbezogen.					
Interkurrente Ereignisse aufgrund von Behandlungsabbrüchen, Durchbruchhämolyse-Ereignissen, MAVEs und Erythrozyten-transfusionen wurden mit einer „Treatment Policy“-Strategie behandelt, d. h. Daten, die nach dem Auftreten des Ereignisses gewonnen wurden, wurden nicht durch imputierte Werte ersetzt.					
Fehlende Werte wurden nicht imputiert, d. h. die Analyse basierte ausschließlich auf beobachteten Daten.					
Datenschnitt: 06. März 2023					
Quelle: Anhang zu Modul 4 D, Tabelle 5-2.2.4.1					

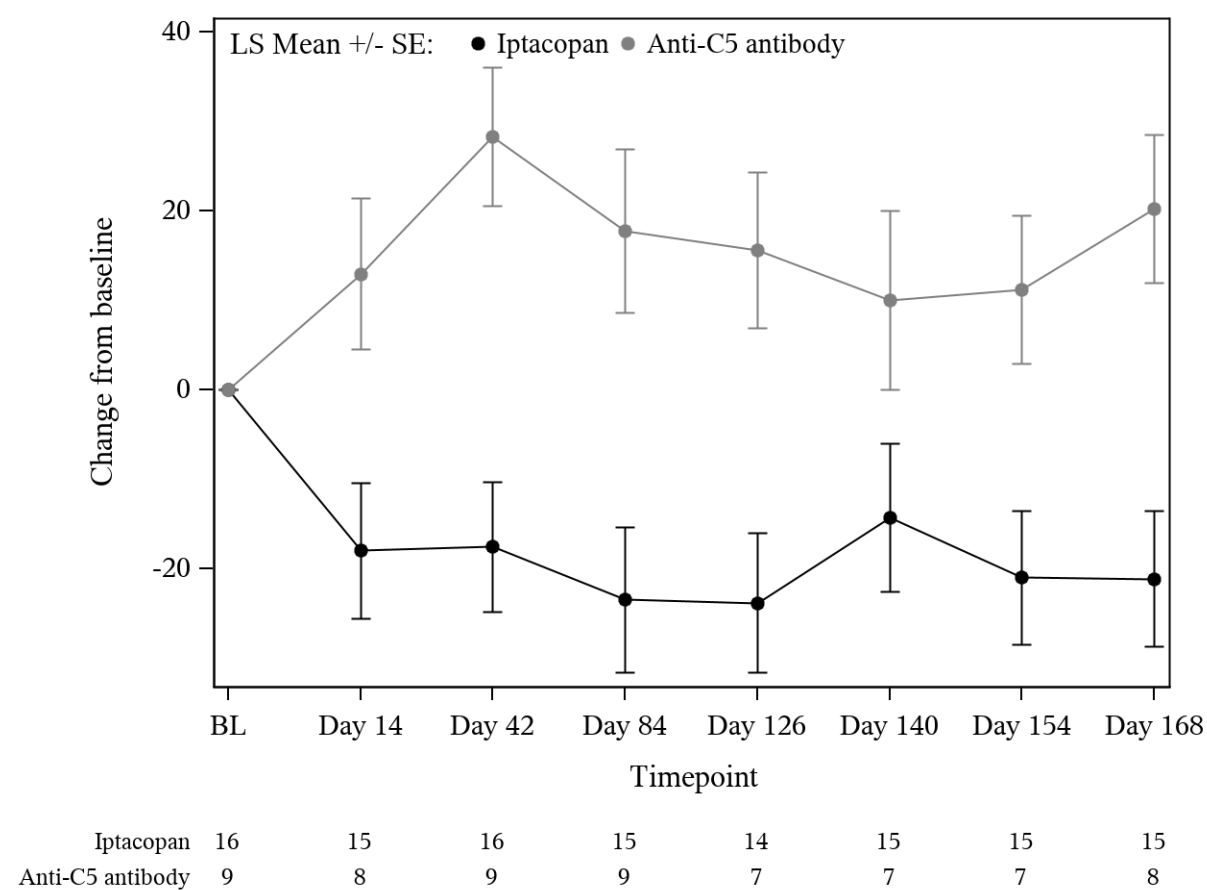


Abbildung 23: Zeitverlauf für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 Dyspnoe) nach Alter (< 45 Jahre) – MMRM“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
 Quelle: Anhang zu Modul 4 D, Figure 5-2.2.4.1 Line Chart of LS Mean Change from Baseline

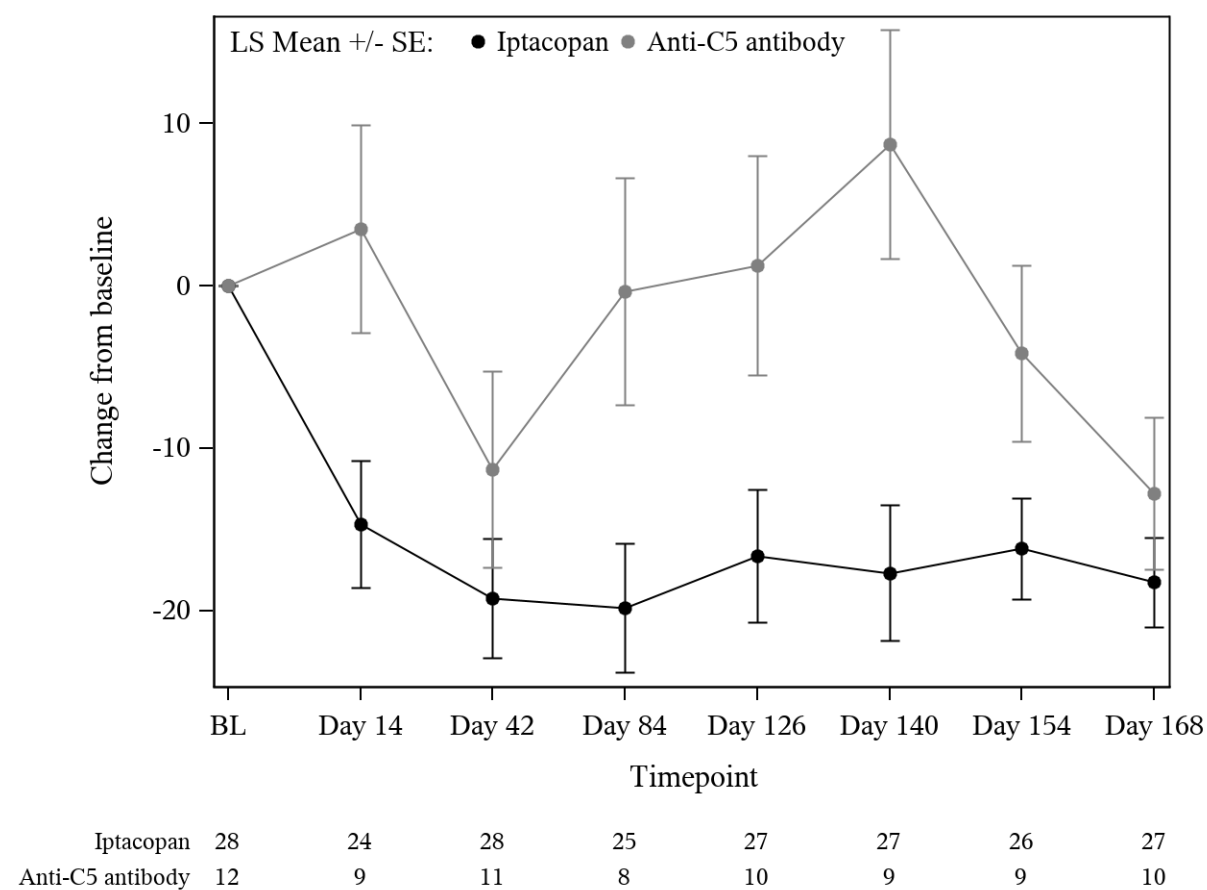


Abbildung 24: Zeitverlauf für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 Dyspnoe) nach Alter (≥ 45 Jahre) – MMRM“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
 Quelle: Anhang zu Modul 4 D, Figure 5-2.2.4.1 Line Chart of LS Mean Change from Baseline

4.3.1.3.11.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 QoL) – MMRM

Tabelle 4-71: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 QoL Kognitive Funktion) nach Transfusion innerhalb von 6 Monaten vor Randomisierung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

APPLY-PNH (Subpopulation c)	Behandlungsgruppen		Vergleich		
	Iptacopan (N = 44)	Anti-C5- Antikörper (N = 22)	Adj. Mittelwert differenz	[95 %-KI]	p-Wert
EORTC QLQ-C30 – Kognitive Funktion					
	N' LS Mean (SE)		N' LS Mean (SE)		
Transfusion innerhalb von 6 Monaten vor Randomisierung					
Interaktionstest	p = 0,009				
Nein	23 8,93 (2,19)	8 4,81 (3,56)	4,12	[-4,16; 12,39]	0,318
Ja	21 6,44 (3,37)	11 -15,48 (5,19)	21,92	[10,45; 33,39]	<0,001
EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Core 30; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; LS mean: least square mean; MMRM: mixed model with repeated measures; N: Anzahl der Patienten im Analyseset; N': Anzahl der Patienten mit auswertbarem Baseline- und Post-Baseline-Wert bei der Visite; SE: Standardfehler (standard error)					
Analysemethode für Interaktionstest:					
MMRM mit unstrukturierter Kovarianzmatrix:					
Veränderung gegenüber Baseline = Behandlung + Visite + Behandlung * Visite + Baseline-Wert + Baseline-Wert * Visite + Subgruppenfaktor + Behandlung * Subgruppenfaktor + Subgruppenfaktor * Visite + Behandlung * Subgruppenfaktor * Visite + Transfusionshistorie in den letzten 6 Monaten vor Randomisierung + vorheriger Anti-C5-Antikörper Wenn das Modell für einen Parameter nicht konvergierte, wurde die Kovarianzstruktur in der Reihenfolge Toeplitz, autoregressiv erster Ordnung, zusammengesetzte Symmetrie vereinfacht.					
Die Kovariaten Transfusionsanamnese, vorherige Anti-C5-Behandlung, Geschlecht und Alter wurden aus der Modellgleichung ausgeschlossen, wenn sie mit dem Untergruppenfaktor verbunden waren.					
Der p-Wert des Interaktionstests ist der p-Wert vom Typ III für die 2-fache Interaktion Behandlung * Subgruppenfaktor.					
Analysemethoden für die Analyse innerhalb der Subgruppe:					
Adjustierte Mittelwertdifferenz (LS mean) gegenüber Baseline, ermittelt aus MMRM mit unstrukturierter Kovarianzmatrix:					
Veränderung gegenüber Baseline = Behandlung + Visite + Behandlung * Visite + Baseline-Wert + Baseline-Wert * Visite + Transfusionshistorie in den letzten 6 Monaten vor Randomisierung + vorheriger Anti-C5-Antikörper					
Wenn das Modell für einen Parameter nicht konvergierte, wurde die Kovarianzstruktur in der Reihenfolge Toeplitz, autoregressiv erster Ordnung, zusammengesetzte Symmetrie vereinfacht.					
Die Kovariaten Transfusionsanamnese, vorherige Anti-C5-Behandlung, Geschlecht und Alter wurden aus der Modellgleichung ausgeschlossen, wenn sie mit dem Untergruppenfaktor verbunden waren.					
Die Anti-C5-Antikörper waren die Referenzgruppe für den Vergleich der Behandlungsgruppen.					
LS Means und Vergleiche werden am Tag 126 - 168 als lineare Funktion der Parameterschätzungen berechnet.					
Patienten mit einem auswertbaren Wert zu Baseline und mindestens einem auswertbaren Post-Baseline-Wert wurden in die Analyse einbezogen.					
Interkurrente Ereignisse aufgrund von Behandlungsabbrüchen, Durchbruchhämolyse-Ereignissen, MAVEs und Erythrozytentransfusionen wurden mit einer „Treatment Policy“-Strategie behandelt, d. h. Daten, die nach dem Auftreten des Ereignisses gewonnen wurden, wurden nicht durch imputierte Werte ersetzt.					
Fehlende Werte wurden nicht imputiert, d. h. die Analyse basierte ausschließlich auf beobachteten Daten.					
Datenschnitt: 06. März 2023					
Quelle: Anhang zu Modul 4 D, Tabelle 5-2.3.5.1					

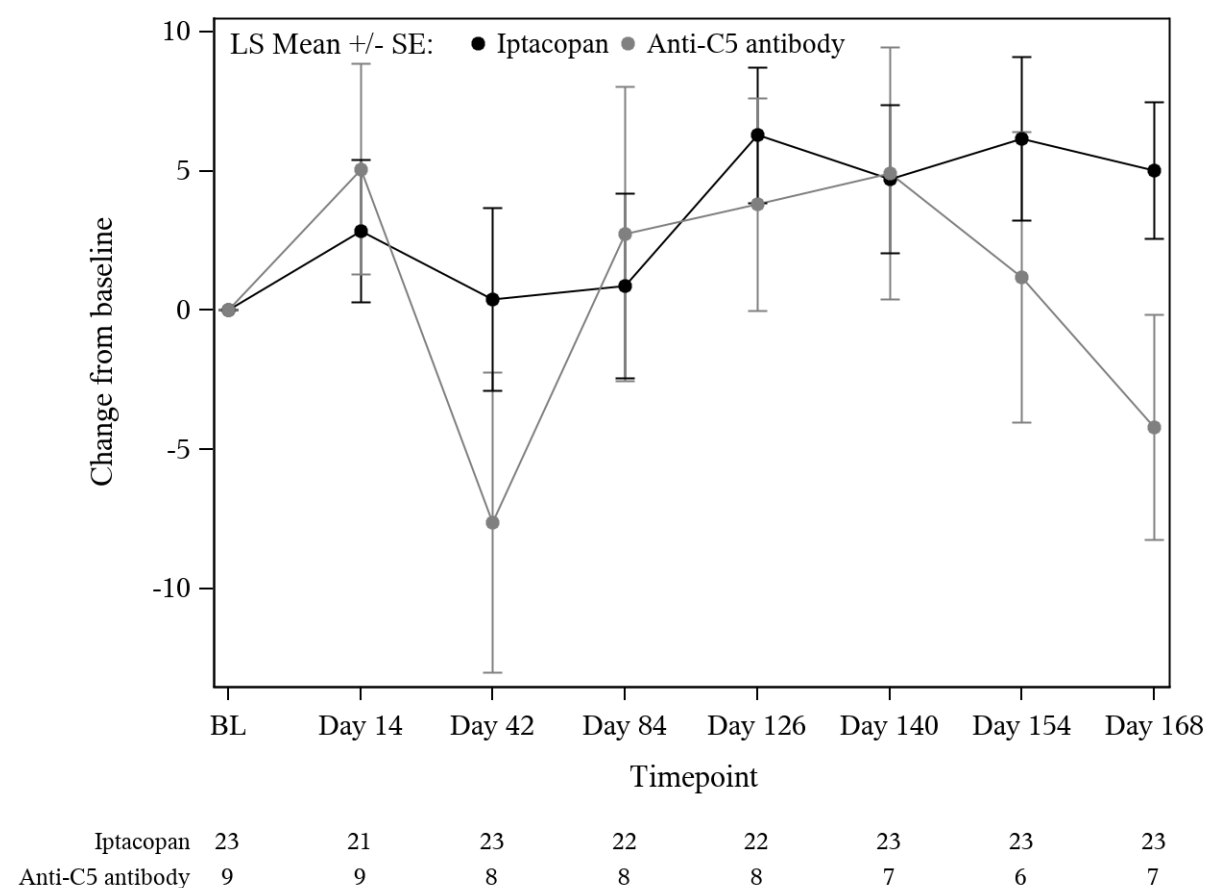


Abbildung 25: Zeitverlauf für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 QoL Kognitive Funktion) nach Transfusion innerhalb von 6 Monaten vor Randomisierung (nein) – MMRM“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: Anhang zu Modul 4 D, Figure 5-2.3.5.1 Line Chart of LS Mean Change from Baseline

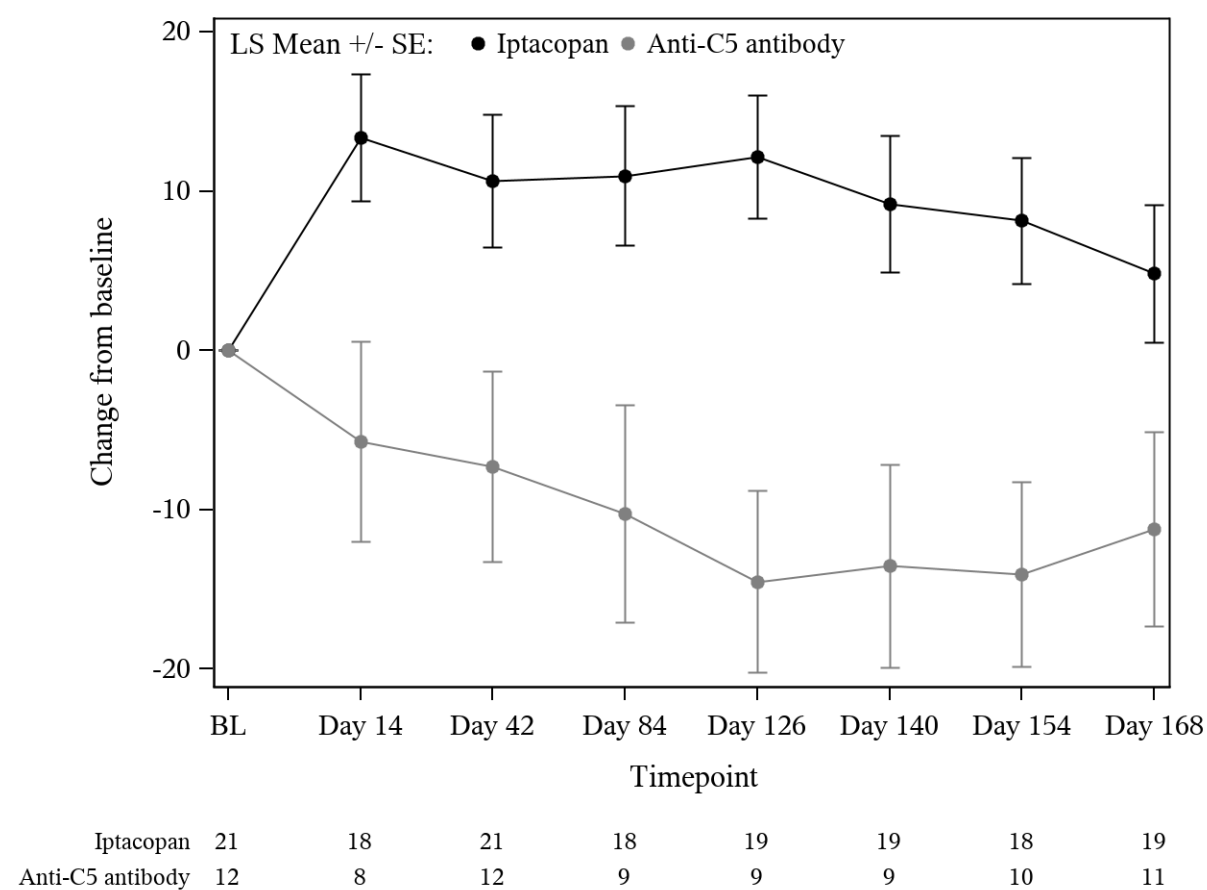


Abbildung 26: Zeitverlauf für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 QoL Kognitive Funktion) nach Transfusion innerhalb von 6 Monaten vor Randomisierung (ja) – MMRM“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: Anhang zu Modul 4 D, Figure 5-2.3.5.1 Line Chart of LS Mean Change from Baseline

Tabelle 4-72: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 QoL Soziale Funktion) nach Transfusion innerhalb von 6 Monaten vor Randomisierung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

APPLY-PNH (Subpopulation c)	Behandlungsgruppen		Vergleich		
	Iptacopan (N = 44)	Anti-C5- Antikörper (N = 22)	Adj. Mittelwert differenz	[95 %-KI]	p-Wert
EORTC QLQ-C30 – Soziale Funktion					
	N' LS Mean (SE)	N' LS Mean (SE)			
Transfusion innerhalb von 6 Monaten vor Randomisierung					
Interaktionstest	p = 0,006				
Nein	23 13,40 (2,30)	8 7,23 (3,58)	6,17	[-2,39; 14,73]	0,151
Ja	21 5,97 (3,88)	11 -18,00 (5,80)	23,97	[10,78; 37,16]	<0,001
EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Core 30; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; LS mean: least square mean; MMRM: mixed model with repeated measures; N: Anzahl der Patienten im Analyseset; N': Anzahl der Patienten mit auswertbarem Baseline- und Post-Baseline-Wert bei der Visite; SE: Standardfehler (standard error) Analysemethode für Interaktionstest: MMRM mit unstrukturierter Kovarianzmatrix: Veränderung gegenüber Baseline = Behandlung + Visite + Behandlung * Visite + Baseline-Wert + Baseline-Wert * Visite + Subgruppenfaktor + Behandlung * Subgruppenfaktor + Subgruppenfaktor * Visite + Behandlung * Subgruppenfaktor * Visite + Transfusionshistorie in den letzten 6 Monaten vor Randomisierung + vorheriger Anti-C5-Antikörper Wenn das Modell für einen Parameter nicht konvergierte, wurde die Kovarianzstruktur in der Reihenfolge Toeplitz, autoregressiv erster Ordnung, zusammengesetzte Symmetrie vereinfacht. Die Kovariaten Transfusionsanamnese, vorherige Anti-C5-Behandlung, Geschlecht und Alter wurden aus der Modellgleichung ausgeschlossen, wenn sie mit dem Untergruppenfaktor verbunden waren. Der p-Wert des Interaktionstests ist der p-Wert vom Typ III für die 2-fache Interaktion Behandlung * Subgruppenfaktor. Analysemethoden für die Analyse innerhalb der Subgruppe: Adjustierte Mittelwertdifferenz (LS mean) gegenüber Baseline, ermittelt aus MMRM mit unstrukturierter Kovarianzmatrix: Veränderung gegenüber Baseline = Behandlung + Visite + Behandlung * Visite + Baseline-Wert + Baseline-Wert * Visite + Transfusionshistorie in den letzten 6 Monaten vor Randomisierung + vorheriger Anti-C5-Antikörper Wenn das Modell für einen Parameter nicht konvergierte, wurde die Kovarianzstruktur in der Reihenfolge Toeplitz, autoregressiv erster Ordnung, zusammengesetzte Symmetrie vereinfacht. Die Kovariaten Transfusionsanamnese, vorherige Anti-C5-Behandlung, Geschlecht und Alter wurden aus der Modellgleichung ausgeschlossen, wenn sie mit dem Untergruppenfaktor verbunden waren. Die Anti-C5-Antikörper waren die Referenzgruppe für den Vergleich der Behandlungsgruppen. LS Means und Vergleiche werden am Tag 126 - 168 als lineare Funktion der Parameterschätzungen berechnet. Patienten mit einem auswertbaren Wert zu Baseline und mindestens einem auswertbaren Post-Baseline-Wert wurden in die Analyse einbezogen. Interkurrente Ereignisse aufgrund von Behandlungsabbrüchen, Durchbruchhämolyse-Ereignissen, MAVEs und Erythrozytentransfusionen wurden mit einer „Treatment Policy“-Strategie behandelt, d. h. Daten, die nach dem Auftreten des Ereignisses gewonnen wurden, wurden nicht durch imputierte Werte ersetzt. Fehlende Werte wurden nicht imputiert, d. h. die Analyse basierte ausschließlich auf beobachteten Daten. Datenschnitt: 06. März 2023 Quelle: Anhang zu Modul 4 D, Tabelle 5-2.3.6.1					

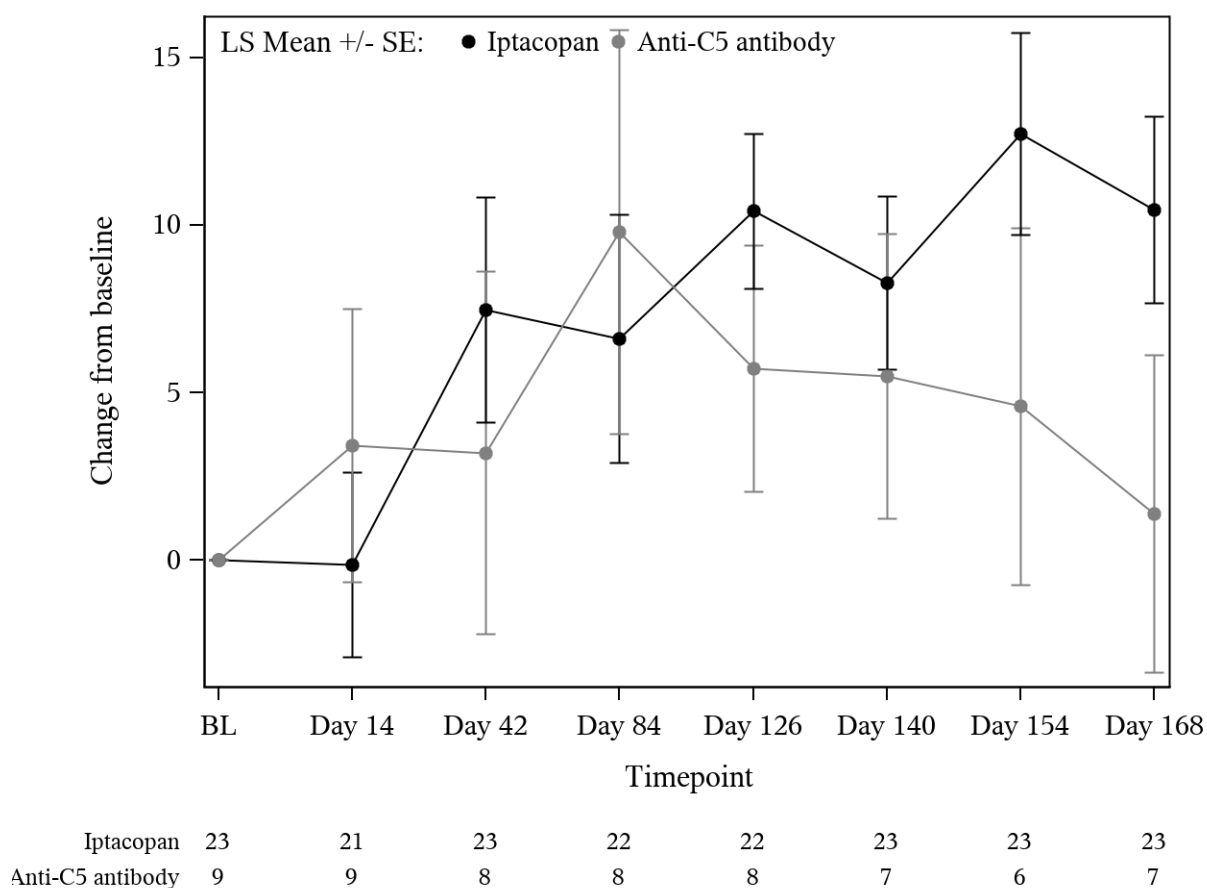


Abbildung 27: Zeitverlauf für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 QoL Soziale Funktion) nach Transfusion innerhalb von 6 Monaten vor Randomisierung (nein) – MMRM“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: Anhang zu Modul 4 D, Figure 5-2.3.6.1 Line Chart of LS Mean Change from Baseline

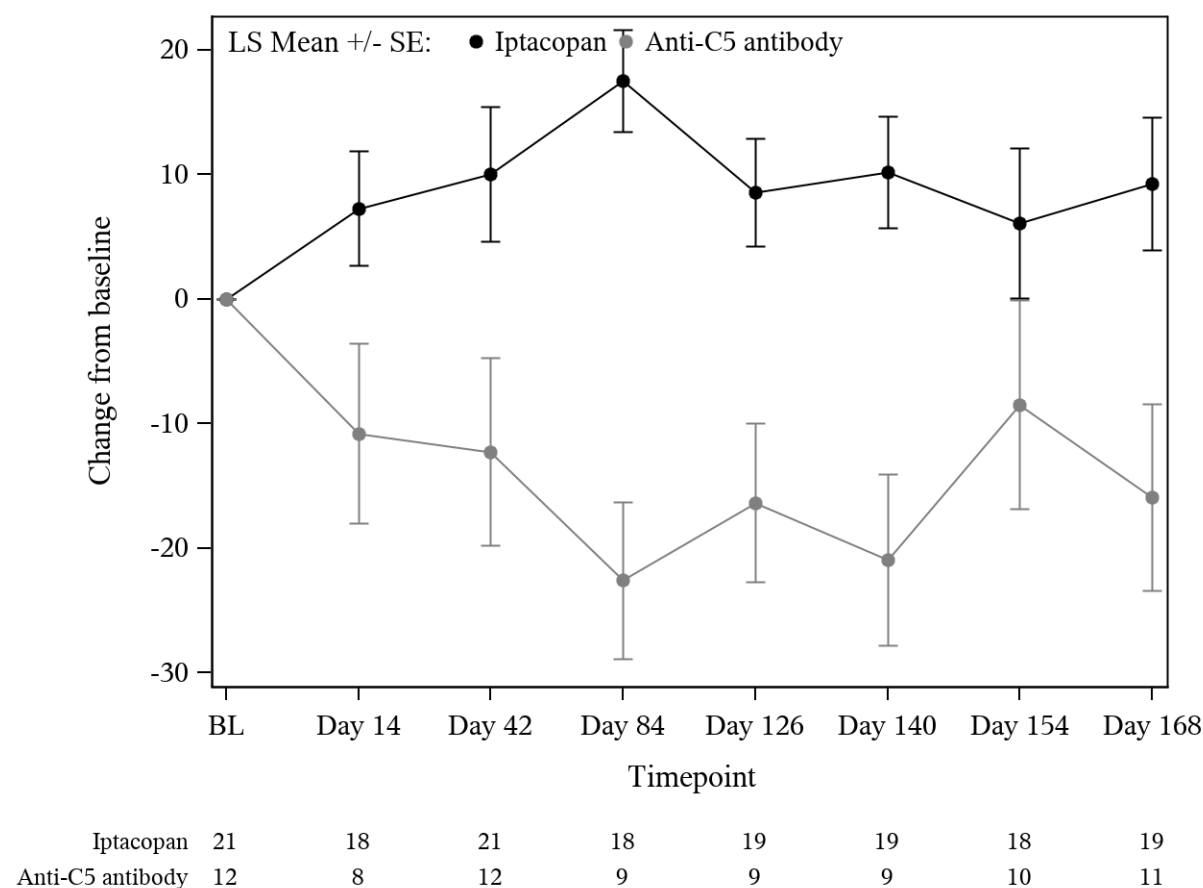


Abbildung 28: Zeitverlauf für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 QoL Soziale Funktion) nach Transfusion innerhalb von 6 Monaten vor Randomisierung (ja) – MMRM“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
 Quelle: Anhang zu Modul 4 D, Figure 5-2.3.6.1 Line Chart of LS Mean Change from Baseline

4.3.1.3.11.4 Zusammenfassende Beschreibung der Subgruppenanalysen

In den oben abgebildeten Subgruppenanalysen ergaben die Interaktionstests insgesamt keine systematischen und über alle Endpunkte hinweg konsistenten Anhaltspunkte für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts durch demografische Faktoren, Krankheitscharakteristika oder Vorbehandlungsstatus. Bei der Interpretation sind insbesondere die teilweise geringen Fallzahlen in bestimmten Subgruppen und die erhöhte Wahrscheinlichkeit falsch-positiver Ergebnisse ($p < 0,05$) durch unadjustierte multiple Tests zu berücksichtigen.

Es konnten keine Meta-Analysen durchgeführt werden, da abgesehen von der dargestellten Studie APPLY-PNH keine weiteren RCTs für den Vergleich von Iptacopan mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet vorlagen.

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 APPLY-PNH (CLNP023C12302):

- Studienberichte (9, 17, 49, 104)
- Registereinträge (98-102)
- Publikationen (105-107)

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 4-73: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

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

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

Tabelle 4-74: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs- therapie 1>	<Vergleichs- therapie 2>	<Vergleichs- therapie 3>
Nicht zutreffend					

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend

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

Tabelle 4-75: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend	

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

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

Tabelle 4-76: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Nicht zutreffend						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend

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

Tabelle 4-77: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend

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

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

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

Nicht zutreffend

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.11.

Nicht zutreffend

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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

Nicht zutreffend

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

*Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-78: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
Nicht zutreffend						

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Tabelle 4-79: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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.

Tabelle 4-81: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

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.

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 4.3.1.3.11.

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 4-82: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

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

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 4-83: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend	

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

Nicht zutreffend

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

Nicht zutreffend

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.11.***

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.

Die Nutzenbewertung beruht auf der randomisierten kontrollierten Phase-III-Studie APPLY-PNH, in der Wirksamkeit und Sicherheit von Iptacopan gegenüber der Anti-C5-Antikörper-Therapie (Eculizumab oder Ravulizumab) bei erwachsenen Patienten mit PNH untersucht

wurde. Gegenstand des vorliegenden Dokuments ist diejenige Teilpopulation der Patienten mit PNH, die nach Vorbehandlung mit Eculizumab oder Ravulizumab für mindestens 3 Monate nach wie vor anämisch sind und bei denen **keine** klinisch relevante extravasale Hämolyse vorliegt. Diese Teilpopulation wird im Folgenden als **Subpopulation c** bezeichnet. Die exakte Herleitung und Operationalisierung der Subpopulation c sowie die Abgrenzung zu den Subpopulationen a und b findet sich in Abschnitt 4.2.1. Die Subpopulationen a (nicht vorbehandelte PNH-Patienten) und b (PNH-Patienten **mit** klinisch relevanter extravasaler Hämolyse) sind zwar vom Anwendungsgebiet von Iptacopan umfasst, aufgrund der fehlenden Evidenz jedoch nicht Gegenstand der vorliegenden Bewertung.

Die Ableitung des Zusatznutzens beruht primär auf den Ergebnissen der 24-wöchigen randomisierten Studienphase (bis Tag 168). Tatsächlich erachten auch IQWiG und G-BA in der Indikation „PNH“ sowie bei anderen chronischen Erkrankungen, die eine Langzeitbehandlung erfordern, eine Studiendauer von 24 Wochen als angemessen für die Nutzenbewertung (47, 122-127). Die Ergebnisse der Extensionsphase, in der teilnehmende Patienten beider Studienarme bis zum Studienende nach 48 Wochen (Tag 336) Iptacopan erhielten, wurden – sofern relevant – ergänzend dargestellt, um die Nachhaltigkeit der beobachteten Therapieeffekte beurteilen zu können.

Evidenzstufe

Bei der APPLY-PNH-Studie handelt es sich um eine randomisierte kontrollierte Vergleichsstudie, die somit dem höchsten Evidenzgrad entspricht (Evidenzstufe Ib). Da sie die höchste Ergebnissicherheit aufweisen, sind – sofern verfügbar – vorrangig randomisierte kontrollierte Studien für den Nachweis des Zusatznutzens zu berücksichtigen (15).

Studienqualität

Die Ergebnisse der Studie APPLY-PNH weisen insgesamt eine hohe Aussagesicherheit auf. Die Erzeugung der Randomisierungssequenz war adäquat, die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt und es lagen weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vor. Aufgrund der unterschiedlichen Verabreichungsformen und -schemata der eingesetzten Wirkstoffe und der objektiven Erhebung der Mehrzahl der betrachteten Endpunkte wurde ein offenes Studiendesign gewählt (105, 109). Allerdings führt das offene Studiendesign – insofern die Geheimhaltung der Gruppenzuteilung wie im vorliegenden Fall gewährleistet ist – nicht grundsätzlich zur Herabstufung der Aussagesicherheit, sondern ist lediglich bei der endpunktspezifischen Bewertung subjektiv erfasster Zielgrößen zu berücksichtigen (119, 120). Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist daher als „niedrig“ und die Studienqualität als „hoch“ einzustufen.

Validität der Endpunkte

Wie ausführlich in Abschnitt 4.2.5.2.2 diskutiert, sind alle in der vorliegenden Nutzenbewertung dargestellten Endpunkte in den herangezogenen Operationalisierungen unmittelbar patientenrelevant. Die Erfassung der entsprechenden Zielgrößen erfolgte mit Hilfe validierter Erhebungsinstrumente bzw. standardisierter Messverfahren. Trotz der fehlenden Verblindung der Studie ist zudem von einer unverzerrten, validen Erhebung auszugehen, da die Mehrzahl

der untersuchten Endpunkte auf klar definierten, objektiv erfassbaren Kriterien beruht. Lediglich bei der Erhebung patientenberichteter Zielgrößen kann eine eventuelle Verzerrung der Ergebnisse durch das offene Studiendesign nicht ausgeschlossen werden und wird deshalb bei der Diskussion endpunktspezifischer Verzerrungsaspekte gesondert berücksichtigt (siehe unten).

Die Validität der für die Nutzenbewertung herangezogenen Endpunkte ist somit insgesamt als „hoch“ einzustufen.

Weitere endpunktspezifische Aspekte

Neben allgemeinen, endpunktübergreifenden Aspekten können auch endpunktspezifische Unsicherheiten zur Einschränkung der Ergebnissicherheit führen. Für die abschließende Bewertung der Aussagekraft der Nachweise wurde deshalb zusätzlich das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene berücksichtigt. Da ein niedriges Verzerrungspotenzial keine Herabstufung der Ergebnissicherheit bedingt, wurden ausschließlich für die Nutzenbewertung herangezogene Endpunkte betrachtet, bei denen das Verzerrungspotenzial als „hoch“ eingestuft wurde.

Im Rahmen der vorliegenden Bewertung war dies lediglich bei patientenberichteten Zielgrößen (Fatigue, Krankheitssymptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität) der Fall. Bei der Erhebung dieser subjektiv erfassten Endpunkte kann ein relevantes Verzerrungspotenzial aufgrund des offenen Studiendesigns nicht ausgeschlossen werden. Allerdings korrelieren sowohl Richtung als auch Größe der beobachteten Effekte mit denen objektiv erfasster Zielgrößen wie der Transfusionsvermeidung und der Hb-Erhöhung, die wiederum in direktem Zusammenhang mit Symptomatik, Gesundheitszustand und Lebensqualität stehen. Unter Berücksichtigung der hohen Konsistenz der Ergebnisse sowie vor dem Hintergrund der Größe der beobachteten Effekte ist die Bewertung des Zusatznutzens für diese Endpunkte auf Grundlage der erbrachten Nachweise somit ebenfalls mit hoher Ergebnissicherheit möglich.

Fazit

Unter Berücksichtigung der hohen Evidenzstufe und der guten Studienqualität der Studie APPLY-PNH sowie der Validität der herangezogenen Endpunkte ist die Aussagekraft der Nachweise zur Abschätzung des Zusatznutzens von Iptacopan im vorliegenden Anwendungsgebiet als „hoch“ einzuschätzen. Weitere endpunktspezifische Aspekte, die zu einer Herabstufung der Aussagesicherheit führen würden, liegen nicht vor. Insgesamt ist eine valide Beurteilung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens auf Grundlage der erbrachten Nachweise deshalb mit hoher Ergebnissicherheit möglich. Die Ergebnisse aus dieser RCT können somit als **Hinweis** auf einen Zusatznutzen bewertet 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.

Mit der Einführung der Anti-C5-Antikörper hat die Therapie von PNH-Patienten mit hämolytischer Anämie eine wesentliche Verbesserung erfahren. Allerdings persistiert die Anämie auch unter der Therapie mit Eculizumab bzw. Ravulizumab bei bis zu 85 % der Patienten, rund ein Drittel der Patienten benötigt noch immer EK-Transfusionen (6, 128). Dementsprechend ist auch die Symptomlast vieler Patienten weiterhin hoch und die Lebensqualität gegenüber der gesunden Bevölkerung erheblich eingeschränkt (129-131). Im Vordergrund steht dabei die ausgeprägte und andauernde Fatigue, die von den Patienten als besonders belastend empfunden wird (36-38). Mit der Einführung von Iptacopan steht für betroffene Patienten nun eine wichtige neue Therapieoption zur Verfügung, die eine dauerhafte Besserung der Anämie mit langfristiger Freiheit von Transfusionen, eine spürbare Linderung der Symptome der hämolytischen Anämie (Fatigue, Dyspnoe) sowie eine nachhaltige, alle Bereiche umfassende Verbesserung der Lebensqualität bewirkt.

Die vorliegende Nutzenbewertung beruht auf der randomisierten kontrollierten Phase-III-Studie APPLY-PNH, in der Wirksamkeit und Sicherheit von Iptacopan im Vergleich zur Behandlung mit einem Anti-C5-Antikörper (Eculizumab oder Ravulizumab) bei Patienten der Zielpopulation (hier: Subpopulation c = Teilpopulation der vorbehandelten PNH-Patienten ohne klinisch relevante extravasale Hämolyse der APPLY-PNH-Studie) evaluiert wurden. Die Ableitung des Zusatznutzens beruht primär auf den Ergebnissen der 24-wöchigen randomisierten Studienphase. Die Ergebnisse der Extensionsphase, in der teilnehmende Patienten beider

Studienarme bis zum Studienende nach 48 Wochen Iptacopan erhielten, wurden – sofern relevant – ergänzend dargestellt. Die Aussagekraft der Nachweise ist aufgrund der hohen Evidenzstufe der Studie (Evidenzstufe Ib), der guten Studienqualität sowie der Validität der herangezogenen Endpunkte als „hoch“ einzuschätzen (siehe Abschnitt 4.4.1). Eine valide Beurteilung des Zusatznutzens ist deshalb mit hoher Ergebnissicherheit möglich. Wie ausführlich in Abschnitt 4.3.1.2.1 diskutiert, können die Ergebnisse außerdem uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden.

Auf Grundlage der erbrachten Nachweise ist das Ausmaß des Zusatznutzens von Iptacopan gegenüber der Anti-C5-Antikörper-Therapie (Eculizumab bzw. Ravulizumab) im Hinblick auf die Nutzenkategorien *Mortalität*, *Morbidität*, *Gesundheitsbezogene Lebensqualität* und *Nebenwirkungen* dabei wie folgt einzustufen:

Tabelle 4-84: Bewertung des Zusatznutzens bezüglich der untersuchten Endpunkte

Endpunkt		Zusatznutzen Iptacopan vs. Anti-C5-Antikörper
Mortalität		
In der Studie APPLY-PNH traten keine Todesfälle auf.		
Morbidität		
Transfusionsvermeidung	Anteil an Patienten ohne Transfusion Tag 1 – 168, nur tatsächliche Transfusionen mit Symptomen	+
	Anteil an Patienten ohne Transfusion Tag 1 – 336, nur tatsächliche Transfusionen mit Symptomen	+
Hb-Erhöhung um ≥ 2 g/dl bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung – Anteil an Patienten		+
Hb-Erhöhung auf ≥ 12 g/dl bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung – Anteil an Patienten		+
Fatigue: FACIT-Fatigue – MMRM		+
Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30 Symptome – MMRM	Fatigue	+
	Schmerzen	=
	Dyspnoe	+
	Schlaflosigkeit	=
Fatigue: PGI-S – MMRM		+
Gesundheitszustand: EQ-5D-5L VAS – MMRM		+
Major Adverse Vascular Events – Ratenverhältnis		=
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 QoL – MMRM	Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität	+
	Körperliche Funktion	+
	Rollenfunktion	+
	Emotionale Funktion	=
	Kognitive Funktion	+
	Soziale Funktion	+
Nebenwirkungen		
Gesamtraten – Anteil an Patienten	Jegliche UE	=
	Jegliche schwere UE	=
	Jegliche SUE	=
	Jegliche Hospitalisierung	=
UE nach SOC und PT – Anteil an Patienten	COVID-19 (PT)	+
	Durchbruchhämolyse (PT)	+
EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; PT: Preferred Term nach MedDRA; SOC: System Organ Class nach MedDRA, UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala		
+ Statistisch signifikanter Vorteil von Iptacopan		
= Kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen		

Mortalität

In der Studie APPLY-PNH traten keine Todesfälle auf.

Morbidität

In der Nutzendimension *Morbidität* ergibt sich der Zusatznutzen von Iptacopan aus der langanhaltenden Verbesserung der Anämie bei zugleich langfristiger Vermeidung von EK-Transfusionen und den bedeutsamen Vorteilen in Bezug auf die Verbesserung der Symptome „Fatigue“ und „Dyspnoe“ (erhoben mittels FACIT-Fatigue und EORTC QLQ-C30 und PGI-S) sowie des allgemeinen Gesundheitszustandes (erhoben mittels EQ-5D-5L VAS). Insgesamt handelt es sich dabei um eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapie-relevanten Nutzens im Sinne der AM-NutzenV:

- Zwar berichteten die Patienten der hier dargestellten Subpopulation c zu einem großen Teil keine klinisch relevanten Symptome, wenn sie danach gefragt wurden. Das spiegelt gut die klinische Versorgungssituation wider: So werden in deren Rahmen solche Fragen direkt gestellt und anhand der Antwort sowie gemäß den Leitlinien die Entscheidung getroffen, die Patienten nicht umzustellen, wenn die für eine klinisch relevante extravasale Hämolyse typischen Symptome nicht vorliegen. Aber die Erhebung der Morbidität mit Hilfe der validierten Instrumente FACIT-Fatigue, EORTC QLQ-C30, EQ-5D-VAS und PGI-S zeigte eine residuale Morbidität der Patienten, die schon als normal wahrgenommen und daher nicht auf Nachfrage direkt als Problem geschildert wurde. Durch die Umstellung mit Iptacopan konnte daher bei vielen der Patienten, für die gemäß aktueller Leitlinien eigentlich keine Umstellung empfohlen ist, noch eine spürbare Besserung der Morbidität erreicht werden, obwohl die Morbidität zuvor nicht als klinisch relevant eingestuft wurde.
- Durch die Kontrolle der krankheitsbedingten Hämolyse mit anhaltender Normalisierung der Hb-Werte bei langfristiger Vermeidung von Transfusionen sowie der Verbesserung der klinisch im Vordergrund stehenden Symptome Fatigue und Dyspnoe werden zentrale Therapieziele im vorliegenden Indikationsgebiet erreicht.
- Auch wenn dies von den Patienten an Studienbeginn aufgrund einer Gewöhnung oft nicht bewusst wahrgenommen und berichtet wurde, bestand in der Population der Patienten mit vorheriger Behandlung mit Anti-C5-Antikörpern aber ohne klinisch relevante extravasale Hämolyse noch eine residuale Belastung, deren Linderung unter Behandlung mit Iptacopan deutlich spürbar war. Von besonderer Bedeutung ist hierbei die stark ausgeprägte und andauernde Fatigue, deren Besserung eine besonders wichtige Rolle in der Erkrankung spielt. Durch die Verbesserung der Symptome Fatigue und Dyspnoe sowie des Gesundheitszustandes kommt es für die Patienten zu einer spürbaren Linderung der Erkrankung. Auch die Freiheit von Transfusionen, die für die Betroffenen eine bedeutsame Krankheitslast darstellen, ist für die Patienten als spürbare Verbesserung der Erkrankung erfahrbar.
- Mit der langfristigen Freiheit von Transfusionen wird unter Iptacopan zugleich das Risiko gravierender, potenziell lebensbedrohlicher Folgekomplikationen sowie damit verbundener schwerwiegender Symptome relevant reduziert.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Erhebung von Lebensqualitätsparametern mit Hilfe des validierten und bei Patienten mit PNH regelhaft eingesetzten Fragebogens EORTC QLQ-C30 ergab, dass die Iptacopan-Therapie gegenüber der Anti-C5-Antikörper-Therapie eine ebenso deutliche wie umfassende und langanhaltende Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bewirkt. Die Vorteile von Iptacopan in der Nutzendimension *Gesundheitsbezogene Lebensqualität* unterstützen damit die Ergebnisse zu den Morbiditätsendpunkten und bestätigen die für die Patienten spürbare Linderung der Erkrankung unter der Iptacopan-Therapie. Dies ist insbesondere deshalb von Bedeutung, da der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei chronischen Erkrankungen ein hoher Stellenwert beigemessen wird und die Lebensqualität von PNH-Patienten auch unter der Behandlung mit Anti-C5-Antikörpern im Vergleich zur Normalbevölkerung erheblich eingeschränkt ist.

Nebenwirkungen

Die Sicherheitsanalyse der APPLY-PNH-Studie zeigt, dass die Iptacopan-Therapie sicher und gut verträglich ist. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen Iptacopan und dem Vergleichsarm zeigten sich für keine der Gesamtraten und auch auf Ebene der einzelnen SOC wurden keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen beobachtet. Hinsichtlich der Vermeidung von Durchbruchhämolysen (PT) war Iptacopan der Behandlung mit Anti-C5-Antikörpern zudem statistisch signifikant überlegen.

Gesambewertung

Der Zusatznutzen von Iptacopan gegenüber der Anti-C5-Antikörper-Therapie (Eculizumab bzw. Ravulizumab) ergibt sich für die bewertungsrelevante Subpopulation c aus der langanhaltenden Verbesserung der Anämie bei langfristiger Vermeidung von EK-Transfusionen, der Linderung zentraler Symptome der Erkrankung sowie der nachhaltigen, nahezu alle Bereiche umfassenden Verbesserung der Lebensqualität und des Gesundheitszustandes sowie der Vermeidung von Durchbruchhämolysen. Den bedeutsamen Vorteilen von Iptacopan stehen dabei keinerlei relevante Nachteile wie z. B. bei den Nebenwirkungen gegenüber. In der Gesamtschau verbleiben also ausschließlich positive und zum Teil sehr große Effekte, wobei eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne der AM-NutzenV erzielt wird, insbesondere eine für die Patienten spürbare Linderung der Erkrankung sowie eine Vermeidung schwerwiegender Folgekomplikationen und Symptome. Gegenüber der intravenösen Applikationsform von Eculizumab und Ravulizumab weist die orale Verabreichung von Iptacopan für die Patienten einen zusätzlichen spürbaren Vorteil auf, was insbesondere vor dem Hintergrund der chronischen Erkrankungssituation, die eine potenziell lebenslange Behandlung erfordert, einen hohen Stellenwert hat.

Nach den Vorgaben der AM-NutzenV sowie unter Berücksichtigung der Effektstärken, der einheitlichen Effektrichtung, des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung ergibt sich damit für alle Patienten der betrachteten **Subpopulation c** ein ***Hinweis auf einen beträchtlichen patientenrelevanten Zusatznutzen*** von Iptacopan gegenüber der Therapie mit Eculizumab bzw. Ravulizumab.

Ein Zusatznutzen für die Subpopulationen a und b ist nicht belegt, da keine Evidenz für einen direkten Vergleich von Iptacopan mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegt.

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 4-85: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit PNH, die eine hämolytische Anämie aufweisen	
Subpopulation a (nicht vorbehandelte Patienten)	nicht belegt
Subpopulation b (vorbehandelte Patienten mit klinisch relevanter extravasaler Hämolyse)	nicht belegt
Subpopulation c (vorbehandelte Patienten ohne klinisch relevante extravasale Hämolyse)	beträchtlich

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). 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

¹⁷ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁸ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

¹⁹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

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

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. Novartis. Fachinformation Fabhalta. 2025.
2. Europäische Kommission. Durchführungsbeschluss der Kommission vom 17.05.2024 über die Genehmigung für das Inverkehrbringen des Humanarzneimittels für seltene Leiden "Fabhalta - Iptacopan" gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates. 2024.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Aufforderung zur Dossiereinreichung zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Iptacopan (Fabhalta) - Überschreitung der Umsatzgrenze von 30 Millionen Euro - 2025-07-A-017. 2025.
4. Novartis Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Iptacopan (Fabhalta®). Modul 4 A: Vorbehandelte erwachsene Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die eine hämolytische Anämie aufweisen. 2024.

²⁰ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

5. Novartis Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Iptacopan (Fabhalta®). Modul 4 B: Nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit PNH, die eine hämolytische Anämie aufweisen. 2024.
6. DGHO Onkopedia Leitlinien. Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH) Stand: September 2024 [Available from: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/paroxysmale-naechtlische-haemoglobinurie-pnh/@@guideline/html/index.html>].
7. Debureau P-E, Cacace F, Silva BGP, Barone F, Calado RT, Sicre de Fontbrune F, et al. Hematological Response to Eculizumab in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Application of a Novel Classification to Identify Unmet Clinical Needs and Future Clinical Goals. *Blood*. 2019;134(Supplement_1):3517-.
8. Risitano AM, Marotta S, Ricci P, Marano L, Frieri C, Cacace F, et al. Anti-complement Treatment for Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Time for Proximal Complement Inhibition? A Position Paper From the SAAWP of the EBMT. *Front Immunol*. 2019;10:1157.
9. Novartis. CLNP023C12302: A randomized, multicenter, active-comparator controlled, open-label trial to evaluate efficacy and safety of oral, twice daily LNP023 in adult patients with PNH and residual anemia, despite treatment with an intravenous anti-C5 antibody. Clinical Study Report (Final analysis). Version 1.0. 2023.
10. Lee JW, Jang JH, Kim JS, Yoon SS, Lee JH, Kim YK, et al. Clinical signs and symptoms associated with increased risk for thrombosis in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria from a Korean Registry. *Int J Hematol*. 2013;97(6):749-57.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2025-B-246. 2025.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum 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) Iptacopan (paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie) 2024 [Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-11058/2024-12-19_AM-RL-XII_Iptacopan_D-1075_TrG.pdf].
13. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2020-B-002. LNP-023 zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit hämolytischer paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH). 2020.
14. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach §35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130bSGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV). 2025 [Available from: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>].
15. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden - Version 7.0. 2023 [Available from: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf].
16. Novartis. CLNP023C12302: A randomized, multicenter, active-comparator controlled, open-label trial to evaluate efficacy and safety of oral, twice daily LNP023 in adult patients with PNH and residual anemia, despite treatment with an intravenous anti-C5 antibody. Amended Clinical Trial Protocol. Version 02. 2021.

17. Novartis. CLNP023C12302: A randomized, multicenter, active-comparator controlled, open-label trial to evaluate efficacy and safety of oral, twice daily LNP023 in adult patients with PNH and residual anemia, despite treatment with an intravenous anti-C5 antibody. Clinical Study Report (Primary endpoint analysis). Version 1.0. 2023.
18. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 1591. Luspatercept (nicht transfusionsabhängige Beta-Thalassämie) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2023 [Jun 29]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6514/2023-04-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Luspatercept_D-933.pdf.
19. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Luspatercept (neues Anwendungsgebiet: β -Thalassämie, nicht-transfusionsabhängige Anämie). 2023 [Sep 21]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6175/2023-09-21_AM-RL-XII_Luspatercept_D-933_BAnz.pdf.
20. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Burosumab (Überschreitung 50 Mio € Grenze: X-chromosomale Hypophosphatämie, ≥ 1 bis ≤ 17 Jahre). 2022 [Jul 21]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5535/2022-07-21_AM-RL-XII_Burosumab_D-783_BAnz.pdf.
21. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 1341. Burosumab (X-chromosomale Hypophosphatämie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2022 [Apr 28]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5460/2022-02-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Burosumab-D-783.pdf.
22. Gilliss BM, Looney MR, Gropper MA. Reducing noninfectious risks of blood transfusion. Anesthesiology. 2011;115(3):635-49.
23. Müller MM, Geisen C, Zacharowski K, Tonn T, Seifried E. Transfusion of Packed Red Cells: Indications, Triggers and Adverse Events. Dtsch Arztebl Int. 2015;112(29-30):507-17; quiz 18.
24. Paul-Ehrlich-Institut. Hämovigilanz-Bericht des Paul-Ehrlich-Instituts: Auswertung der Meldungen von schwerwiegenden Reaktionen und Zwischenfällen nach § 63 i AMG. 2021 [Available from: https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/newsroom/pflichtberichte/haemovigilanzberichte/haemovigilanz-bericht-2021.pdf?__blob=publicationFile&v=4.
25. Bektas M, Copley-Merriman C, Khan S, Sarda SP, Shammo JM. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: patient journey and burden of disease. J Manag Care Spec Pharm. 2020;26(12-b Suppl):S8-S14.
26. Bundesärztekammer. Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten 2020 [Available from: 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.
27. Ring J, Beyer K, Biedermann T, Bircher A, Fischer M, Heller A, et al. Leitlinie zu Akuttherapie und Management der Anaphylaxie – Update 2021: S2k-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI), des

- Ärzteverbands Deutscher Allergologen (AeDA), der Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin (GPA), der Deutschen Akademie für Allergologie und Umweltmedizin (DAAU), des Berufsverbands der Kinder- und Jugendärzte (BVKJ), der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin (GNPI), der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG), der Österreichischen Gesellschaft für Allergologie und Immunologie (ÖGAI), der Schweizerischen Gesellschaft für Allergologie und Immunologie (SGAI), der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI), der Deutschen Gesellschaft für Pharmakologie (DGP), der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP), der Patientenorganisation Deutscher Allergie- und Asthmabund (DAAB) und der Arbeitsgemeinschaft Anaphylaxie - Training und Edukation (AGATE). *Allergo J.* 2021;30(1):20-49.
28. Pickard AS, Huynh L, Ivanova JI, Totev T, Graham S, Muhlbacher AC, et al. Value of transfusion independence in severe aplastic anemia from patients' perspectives - a discrete choice experiment. *J Patient Rep Outcomes.* 2018;2(1):13.
 29. Szende A, Schaefer C, Goss TF, Heptinstall K, Knight R, Lubbert M, et al. Valuation of transfusion-free living in MDS: results of health utility interviews with patients. *Health Qual Life Outcomes.* 2009;7:81.
 30. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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: Pegcetacoplan. 2022 [Jul 1]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5620/2022-04-01_Nutzenbewertung-G-BA_Pegcetacoplan_D-770.pdf.
 31. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V- Ravulizumab. 2020 [Feb 6]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6320/2020-02-06_AM-RL-XII_Ravulizumab_D-463_TrG.pdf.
 32. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 833. Ravulizumab (paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie) - Nutzenbewertung gemäß § 35a Absatz 5b SGB V. 2019 [Oct 30]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3182/2019-08-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Ravulizumab_D-463.pdf.
 33. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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: Iptacopan. Anwendungsgebiet: Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH), vorbehandelte Patienten 2024 [Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7775/2024-07-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Iptacopan_D-1075_vorbehandelte-Patienten_V1.1.pdf].
 34. Ludwig H, Strasser K. Symptomatology of anemia. *Semin Oncol.* 2001;28(2 Suppl 8):7-14.
 35. Gogtay NJ, Ranganathan P, Aggarwal R. Understanding estimands. *Perspect Clin Res.* 2021;12(2):106-12.
 36. Escalante CP, Chisolm S, Song J, Richardson M, Salkeld E, Aoki E, et al. Fatigue, symptom burden, and health-related quality of life in patients with myelodysplastic syndrome, aplastic anemia, and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Cancer Med.* 2019;8(2):543-53.

37. Krishnan S, Sarda S, Kunzweiler C, Wu M, Sundaresan S, Huynh L, et al. Literature Review of Fatigue Scales and Association with Clinically Meaningful Improvements in Outcomes Among Patients With and Without Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *Adv Ther.* 2022;39(5):1959-75.
38. Fattizzo B, Cavallaro F, Oliva EN, Barcellini W. Managing Fatigue in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: A Patient-Focused Perspective. *J Blood Med.* 2022;13:327-35.
39. FACIT.org. FACIT Fatigue Scale (Version 4). 2007 [Available from: <https://www.facit.org/measures/FACIT-Fatigue>].
40. Webster K, Cella D, Yost K. The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) Measurement System: properties, applications, and interpretation. *Health Qual Life Outcomes.* 2003;1:79.
41. Acaster S, Dickerhoof R, DeBusk K, Bernard K, Strauss W, Allen LF. Qualitative and quantitative validation of the FACIT-fatigue scale in iron deficiency anemia. *Health Qual Life Outcomes.* 2015;13:60.
42. Yellen SB, Cella DF, Webster K, Blendowski C, Kaplan E. Measuring fatigue and other anemia-related symptoms with the Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) measurement system. *J Pain Symptom Manage.* 1997;13(2):63-74.
43. Cella D, Yount S, Sorensen M, Chartash E, Sengupta N, Grober J. Validation of the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue Scale relative to other instrumentation in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2005;32(5):811-9.
44. Tinsley A, Macklin EA, Korzenik JR, Sands BE. Validation of the functional assessment of chronic illness therapy-fatigue (FACIT-F) in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;34(11-12):1328-36.
45. Weitz I, Meyers G, Lamy T, Cahn JY, Uranga MT, Garcia Vela JA, et al. Cross-sectional validation study of patient-reported outcomes in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Intern Med J.* 2013;43(3):298-307.
46. Cella D, Johansson P, Ueda Y, Tomazos I, Gustovic P, Wang A, et al. Clinically important change for the FACIT-Fatigue scale in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a derivation from international PNH registry patient data. *J Patient Rep Outcomes.* 2023;7(1):63.
47. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V- Pegcetacoplan (Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie, vorbehandelte Patienten). 2022 [Sep 15]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8820/2022-09-15_AM-RL-XII_Pegcetacoplan_D-770_TrG.pdf.
48. Novartis. Patient Reported Outcomes. Studies CLNP023C12302 and CLNP023C12301. Statistical Analysis Plan (SAP). Amendment 2. 2022.
49. Novartis. CLNP023C12302: A randomized, multicenter, active-comparator controlled, open-label trial to evaluate efficacy and safety of oral, twice daily LNP023 in adult patients with PNH and residual anemia, despite treatment with an intravenous anti-C5 antibody. Exploratory Patient-reported Outcomes report. Version 1.0. 2023.
50. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-

- life instrument for use in international clinical trials in oncology. J Natl Cancer Inst. 1993;85(5):365-76.
51. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 527. Osimertinib (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung). 2017 [Jul 28]. Available from: https://www.iqwig.de/download/a17-20_osimertinib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
 52. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 1061. Atezolizumab (hepatozelluläres Karzinom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2021 [Feb 25]. Available from: https://www.iqwig.de/download/a20-97_atezolizumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
 53. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 888. Pembrolizumab (Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region, Monotherapie)-Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2020 [Feb 27]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3432/2019-12-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Pembrolizumab_D-501.pdf.
 54. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Durvalumab (neues Anwendungsgebiet: Biliäre Tumore, Erstlinie, Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin). 2023 [Oct 5]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6200/2023-10-05_AM-RL-XII_Durvalumab_D-920.pdf.
 55. Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A, et al. The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3 rd Edition). European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Brussels 2001 [Available from: <https://www.eortc.org/app/uploads/sites/2/2018/02/SCmanual.pdf>].
 56. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 1590. Durvalumab (biliäres Karzinom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2023 [Jun 28]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6547/2023-04-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Durvalumab_D-920.pdf.
 57. Teckle P, Peacock S, McTaggart-Cowan H, van der Hoek K, Chia S, Melosky B, et al. The ability of cancer-specific and generic preference-based instruments to discriminate across clinical and self-reported measures of cancer severities. Health Qual Life Outcomes. 2011;9:106.
 58. Braun DP, Gupta D, Staren ED. Quality of life assessment as a predictor of survival in non-small cell lung cancer. BMC Cancer. 2011;11:353.
 59. Schrezenmeier H, Muus P, Socie G, Szer J, Urbano-Ispizua A, Maciejewski JP, et al. Baseline characteristics and disease burden in patients in the International Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Registry. Haematologica. 2014;99(5):922-9.
 60. Schrezenmeier H, Roth A, Araten DJ, Kanakura Y, Larratt L, Shammo JM, et al. Baseline clinical characteristics and disease burden in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH): updated analysis from the International PNH Registry. Ann Hematol. 2020;99(7):1505-14.
 61. Hillmen P, Young NS, Schubert J, Brodsky RA, Socie G, Muus P, et al. The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. N Engl J Med. 2006;355(12):1233-43.

62. Brodsky RA, Young NS, Antonioli E, Risitano AM, Schrezenmeier H, Schubert J, et al. Multicenter phase 3 study of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2008;111(4):1840-7.
63. Kulasekararaj AG, Hill A, Rottinghaus ST, Langemeijer S, Wells R, Gonzalez-Fernandez FA, et al. Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in C5-inhibitor-experienced adult patients with PNH: the 302 study. *Blood*. 2019;133(6):540-9.
64. Lee JW, Sicre de Fontbrune F, Wong Lee Lee L, Pessoa V, Gualandro S, Fureder W, et al. Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in adult patients with PNH naive to complement inhibitors: the 301 study. *Blood*. 2019;133(6):530-9.
65. Niedeggen C, Singer S, Groth M, Petermann-Meyer A, Roth A, Schrezenmeier H, et al. Design and development of a disease-specific quality of life tool for patients with aplastic anaemia and/or paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (QLQ-AA/PNH)-a report on phase III. *Ann Hematol*. 2019;98(7):1547-59.
66. Hillmen P, Szer J, Weitz I, Roth A, Hochsmann B, Panse J, et al. Pegcetacoplan versus Eculizumab in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *N Engl J Med*. 2021;384(11):1028-37.
67. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 314. Ruxolitinib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2015 [Jul 13]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-833/2015-07-13_A15-13_Ruxolitinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
68. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 1610. Luspatercept (myelodysplastische Syndrome) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2023 [Aug 11]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6657/2023-05-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Luspatercept_D-946.pdf.
69. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Ruxolitinib (neues Anwendungsgebiet). 2015 [Oct 15]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3397/2015-10-15_AM-RL-XII_Ruxolitinib-nAWG_2015-04-15-D-161_TrG.pdf.
70. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Luspatercept (Myelodysplastische Syndrome (MDS)). 2021 [Jan 21]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4666/2021-01-21_AM-RL-XII_Luspatercept_MDS_D-561_BAnz.pdf.
71. National Institute of Mental Health (NIMH). Patient Global Impressions scale - Change, Improvement, Severity (PGI-C, PGI-I, PGI-S) 2025 [Available from: <https://eprovide.mapi-trust.org/instruments/patient-global-impressions-scale-change-improvement-severity>].
72. Gnanasakthy A, Barrett A, Norcross L, D'Alessio D, Romano CD. Use of Patient and Investigator Global Impression Scales: A Review of Food and Drug Administration-Approved Labeling, 2009 to 2019. *Value Health*. 2021;24(7):1016-23.
73. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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: Sutimlimab.

- 2023 [Apr 3]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6312/2023-01-01_Nutzenbewertung-G-BA_Sutimlimab_D-897.pdf.
74. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 1065. Dapagliflozin (Herzinsuffizienz) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2021 [Sep 16]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4195/2020-12-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Dapagliflozin_D-613.pdf.
75. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Dapagliflozin (neues Anwendungsgebiet: chronische Herzinsuffizienz). 2021 [May 20]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4846/2021-05-20_AM-RL-XII_Dapagliflozin_D-613_BAnz.pdf.
76. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 1632. Dupilumab (Prurigo nodularis) – Addendum zum Projekt A23-24 (Dossierbewertung). 2023 [Sep 14]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6816/2023-10-05_Addendum-IQWiG_Dupilumab_D-915.pdf.
77. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Dupilumab (neues Anwendungsgebiet: Behandlung von mittelschwerer bis schwerer Prurigo nodularis). 2023 [Oct 5]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6205/2023-10-05_AM-RL-XII_Dupilumab_D-915.pdf.
78. Rabin R, de Charro F. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. Ann Med. 2001;33(5):337-43.
79. Springer Gabler Verlag (Herausgeber). Gabler Wirtschaftslexikon, Stichwort: EQ-5D (EuroQol). 2024 [Available from: <http://wirtschaftslexikon.gabler.de/Definition/eq-5d-euroqol.html>].
80. Gemeinsamer Bundesausschuss. Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses - Dabrafenib. Stenografisches Wortprotokoll. 2014 [Feb 10]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-80/2014-02-10_Wortprotokoll_end_korr_Dabrafenib.pdf.
81. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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: Setmelanotid. Neues Anwendungsgebiet: Bardet-Biedl-Syndrom. 2023 [Aug 15]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6641/2023-05-15_Nutzenbewertung-G-BA_Setmelanotid_D-941.pdf.
82. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 766. Nivolumab (Nierenzellkarzinom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2019 [May 13]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2938/2019-02-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Nivolumab-D-439.pdf.
83. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 290. Nintedanib - Nutzenbewertung gemäß § 35a Absatz 5b SGB V. 2015 [Mar 30]. Available from: https://www.iqwig.de/download/A15-01_Nintedanib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
84. Hill A, Kelly RJ, Hillmen P. Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood. 2013;121(25):4985-96; quiz 5105.

85. Griffin M, Munir T. Management of thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a clinician's guide. *Ther Adv Hematol*. 2017;8(3):119-26.
86. Brodsky RA, Peffault de Latour R, Rottinghaus ST, Roth A, Risitano AM, Weitz IC, et al. Characterization of breakthrough hemolysis events observed in the phase 3 randomized studies of ravulizumab versus eculizumab in adults with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Haematologica*. 2021;106(1):230-7.
87. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Eribulin (neues Anwendungsgebiet). 2015 [Jan 22]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3085/2015-01-22_AM-RL-XII_Eribulin_2014-08-01-D-125_TrG.pdf.
88. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Pegcetacoplan (Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie, vorbehandelte Patienten). 2022 [Sep 15]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5617/2022-09-15_AM-RL-XII_Pegcetacoplan_D-770_BAnz.pdf.
89. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Ravulizumab. 2020 [Feb 6]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4155/2020-02-06_AM-RL-XII_Ravulizumab_D-463_BAnz.pdf.
90. Novartis. CLNP023C12302: A randomized, multicenter, active-comparator controlled, open-label trial to evaluate efficacy and safety of oral, twice daily LNP023 in adult patients with PNH and residual anemia, despite treatment with an intravenous anti-C5 antibody. Statistical Analysis Plan (SAP). Amendment 3. 2022.
91. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 1601. Cemiplimab (Zervixkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2023 [Jul 25]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6615/2023-05-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Cemiplimab_D-931.pdf.
92. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Cemiplimab (neues Anwendungsgebiet: Zervixkarzinom, vorbehandelt). 2023 [Oct 19]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6234/2023-10-19_AM-RL-XII_Cemiplimab_D-931.pdf.
93. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Fremanezumab 2019 [Nov 7]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6093/2019-11-07_AM-RL-XII_Fremanezumab_D-460_TrG.pdf.
94. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Olaparib (neues Anwendungsgebiet: Prostatakarzinom, BRCA1/2-Mutationen,

- Progredienz nach hormoneller Behandlung) 2021 [Jun 3]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7567/2021-06-03_AM-RL-XII_Olaparib_D-615_TrG.pdf.
95. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 601. Dupilumab (atopische Dermatitis) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2018 [Feb 27]. Available from: https://www.iqwig.de/download/a17-63_dupilumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
 96. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V- Dupilumab. 2018 [May 17]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4986/2018-05-17_AM-RL-XII_Dupilumab_D-328_TrG.pdf.
 97. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 847. Dupilumab (atopische Dermatitis bei Jugendlichen) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2019 [Nov 28]. Available from: https://www.iqwig.de/download/a19-75_dupilumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
 98. ClinicalTrials.gov. NCT04558918. CLNP023C12302 - Study of Efficacy and Safety of Twice Daily Oral LNP023 in Adult PNH Patients With Residual Anemia Despite Anti-C5 Antibody Treatment (APPLY-PNH). 2024 [Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04558918>].
 99. EU Clinical Trials Register. EudraCT 2019-004665-40. CLNP023C12302 - A randomized, multicenter, active-comparator controlled, open-label trial to evaluate efficacy and safety of oral, twice daily LNP023 in adult patients with PNH and residual anemia, despite treatment with an intravenous anti-C5 antibody (APPLY-PNH). 2020 [Available from: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004665-40].
 100. ICTRP Search Portal. NCT04558918. CLNP023C12302 - A Randomized, Multicenter, Active-comparator Controlled, Open-label Trial to Evaluate Efficacy and Safety of Oral, Twice Daily LNP023 in Adult Patients With PNH and Residual Anemia, Despite Treatment With an Intravenous Anti-C5 Antibody (APPLY-PNH). 2024 [Available from: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04558918>].
 101. OMON. A randomized, multicenter, active comparator controlled, open-label trial to evaluate efficacy and safety of oral, twice daily LNP023 in adult patients with PNH and residual anemia, despite treatment with an intravenous anti-C5 antibody 2025 [Available from: <https://onderzoekmetmensen.nl/en/trial/51938>].
 102. JRCT. Study of Efficacy and Safety of Twice Daily Oral LNP023 in Adult PNH Patients With Residual Anemia Despite Anti-C5 Antibody Treatment 2024 [Available from: <https://jrct.mhlw.go.jp/latest-detail/jRCT2051200132>].
 103. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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: Iptacopan. Anwendungsgebiet: Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH), nicht vorbehandelte Patienten 2024 [Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7776/2024-07-01_Nutzenbewertung-G-BA_Iptacopan_D-1075_nicht-vorbehandelte-Patienten.pdf].
 104. Novartis. CLNP023C12302: A randomized, multicenter, active-comparator controlled, open-label trial to evaluate efficacy and safety of oral, twice daily LNP023 in adult patients with PNH and residual anemia, despite treatment with an intravenous anti-C5

- antibody. Supplementary Report (Updated results for the 24-week primary and secondary efficacy analyses). Version 1.0. 2023.
105. Peffault de Latour R, Röth A, Kulasekararaj AG, Han B, Scheinberg P, Maciejewski JP, et al. Oral Iptacopan Monotherapy in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *N Engl J Med*. 2024;390(11):994-1008.
 106. Risitano AM, Kulasekararaj AG, Scheinberg P, Roth A, Han B, Maciejewski JP, et al. Oral iptacopan monotherapy in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: final 48-week results from the open-label, randomised, phase 3 APPLY-PNH trial in anti-C5-treated patients and the open-label, single-arm, phase 3 APPOINT-PNH trial in patients previously untreated with complement inhibitors. *Lancet Haematol*. 2025;12(6):e414-e30.
 107. Risitano AM, de Castro C, Han B, Kulasekararaj A, Maciejewski JP, Scheinberg P, et al. Patient-reported improvements in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria treated with iptacopan from 2 phase 3 studies. *Blood Adv*. 2025;9(8):1816-26.
 108. ClinicalTrials.gov. NCT04747613. CLNP023C12001B - Long-term Safety and Tolerability of Iptacopan in Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH). 2025 [Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04747613>].
 109. Novartis. LNP023 (iptacopan). CTD 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. 2023.
 110. Wissenschaftliches Institut für Gesundheitsökonomie und Gesundheitsforschung (WIG) und Institut für angewandte Gesundheitsforschung (InGef). Results - Epidemiology and therapy of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in Germany. Stand: 27.02.2024. 2024.
 111. Alexion Europe SAS. Fachinformation Soliris® (Eculizumab). Stand: Juli 2023.
 112. Alexion Europe SAS. Fachinformation Ultomiris® (Ravulizumab). Stand: Juli 2023.
 113. Cancado RD, Araujo ADS, Sandes AF, Arrais C, Lobo CLC, Figueiredo MS, et al. Consensus statement for diagnosis and treatment of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2021;43(3):341-8.
 114. Sahin F, Akay OM, Ayer M, Dal MS, Ertop S, Ilhan O, et al. Pesg PNH diagnosis, follow-up and treatment guidelines. *Am J Blood Res*. 2016;6(2):19-27.
 115. Kelly R, Arnold L, Richards S, Hill A, vanBijnen S, Muus P, et al. Modification of the Eculizumab Dose to Successfully Manage Intravascular Breakthrough Hemolysis in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *Blood*. 2008;112(11):3441-.
 116. Cheng WY, Sarda SP, Mody-Patel N, Krishnan S, Yenikomshian M, Kunzweiler C, et al. Real-World Eculizumab Dosing Patterns Among Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria in a US Population. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2022;14:357-69.
 117. Kelly RJ, Hill A, Arnold LM, Brooksbank GL, Richards SJ, Cullen M, et al. Long-term treatment with eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: sustained efficacy and improved survival. *Blood*. 2011;117(25):6786-92.
 118. Versmold K, Alashkar F, Raiser C, Ofori-Asenso R, Xu T, Liu Y, et al. Long-term outcomes of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria treated with eculizumab in a real-world setting. *Eur J Haematol*. 2023;111(1):84-95.
 119. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 1195. Bosutinib (chronische myeloische Leukämie) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2021 [Aug 30]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4806/2021-06-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Bosutinib_D-692.pdf.

120. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 889. Pembrolizumab (Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region, Kombination mit Chemotherapie) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2020 [Feb 27]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3440/2019-12-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Pembrolizumab_D-508.pdf.
121. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 116. Eribulin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2012 [Jan 30]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-52/2011-05-01-D-005_Eribulin_IQWiG-Nutzenbewertung.pdf.
122. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Secukinumab. 2015 [Nov 27]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3450/2015-11-27_AM-RL-XII_Secukinumab_2015-06-01-D167_TrG.pdf.
123. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 1637. Bimekizumab (Psoriasis-Arthritis) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2023 [Sep 27]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6808/2023-07-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Bimekizumab_D-948.pdf.
124. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Brodalumab. 2018 [Mar 1]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4854/2018-03-01_AM-RL-XII_Brodalumab_D-309_TrG.pdf.
125. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 994. Nintedanib (andere chronische progredient fibrosierende interstitielle Lungenerkrankungen) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2020 [Nov 12]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3912/2020-08-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Nintedanib_D-568.pdf.
126. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Ravulizumab (neues Anwendungsgebiet: Paroxysmale Hämoglobinurie, pädiatrische Patienten). 2022 [Mar 18]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8360/2022-03-18_AM-RL-XII_Ravulizumab_D-720_TrG.pdf.
127. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 1264. Ravulizumab (paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie, pädiatrische Patientinnen und Patienten) - Nutzenbewertung gemäß § 35a Absatz 5b SGB V. 2021 [Dec 21]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5137/2021-10-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Ravulizumab_D-720.pdf.
128. Risitano AM, Peffault de Latour R. How we('ll) treat paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: diving into the future. Br J Haematol. 2022;196(2):288-303.
129. Dingli D, Matos JE, Lehrhaupt K, Krishnan S, Yeh M, Fishman J, et al. The burden of illness in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria receiving treatment with the C5-inhibitors eculizumab or ravulizumab: results from a US patient survey. Ann Hematol. 2022;101(2):251-63.

130. Obara N, Usuki K, Hayashi T, Fujii M, Ikezoe T. Burden of illness in Japanese patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria receiving C5 inhibitors. *Int J Hematol.* 2024;119(3):255-64.
131. Panse J, Sicre de Fontbrune F, Burmester P, Piggin M, Matos JE, Costantino H, et al. The burden of illness of patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria receiving C5 inhibitors in France, Germany and the United Kingdom: Patient-reported insights on symptoms and quality of life. *Eur J Haematol.* 2022;109(4):351-63.
132. Borowitz MJ, Craig FE, Diguseppe JA, Illingworth AJ, Rosse W, Sutherland DR, et al. Guidelines for the diagnosis and monitoring of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and related disorders by flow cytometry. *Cytometry B Clin Cytom.* 2010;78(4):211-30.
133. Agresti A, Caffo B. Simple and Effective Confidence Intervals for Proportions and Differences of Proportions Result from Adding Two Successes and Two Failures. *The American Statistician.* 2000;54(4):280-8.

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	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations and Daily	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	18.09.2025	
Zeitsegment	1946 to September 17, 2025	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach 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.	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(Iptacopan* or Fabhalta or lnp023 or "lnp 023" or lnp-023 or nvplnp023*).mp.	103
2	exp Hemoglobinuria, Paroxysmal/	4036
3	((paroxysma* and hemoglobinuri*) or (paroxysma* and haemoglobinuri*) or (nocturna* and hemoglobinuri*) or (nocturna* and haemoglobinuri*) or pnh or "Marchiafava Micheli" or (marchiafava and syndrome)).mp.	5671
4	or/2-3	5671
5	randomized controlled trial.pt.	646012
6	randomized.mp.	1155717
7	placebo.mp.	270610
8	or/5-7	1231013
9	and/1,4,8	7
10	remove duplicates from 9	7

Datenbankname	Embase	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	18.09.2025	
Zeitsegment	1974 to 2025 September 16	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach 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.	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp iptacopan/	404
2	(Iptacopan* or Fabhalta or lnp023 or "lnp 023" or lnp-023 or nvplnp023*).mp.	420
3	or/1-2	420
4	exp paroxysmal nocturnal hemoglobinuria/	7564
5	((paroxysma* and hemoglobinuri*) or (paroxysma* and haemoglobinuri*) or (nocturna* and hemoglobinuri*) or (nocturna* and haemoglobinuri*) or pnh or "Marchiafava Micheli" or (marchiafava and syndrome)).mp.	9441

6	or/4-5	9441
7	random:.tw.	2492082
8	placebo:.mp.	639307
9	double-blind:.tw.	325546
10	or/7-9	2799308
11	and/3,6,10	45
12	remove duplicates from 11	44

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	18.09.2025	
Zeitsegment	1991 to August 2025	
Suchfilter	nicht zutreffend	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(Iptacopan* or Fabhalta or lnp023 or "lnp 023" or lnp-023 or nvplnp023*).mp.	89
2	exp Hemoglobinuria, Paroxysmal/	112
3	((paroxysma* and hemoglobinuri*) or (paroxysma* and haemoglobinuri*) or (nocturna* and hemoglobinuri*) or (nocturna* and haemoglobinuri*) or pnh or "Marchiafava Micheli" or (marchiafava and syndrome)).mp.	470
4	or/2-3	470
5	and/1,4	35
6	remove duplicates from 5	35

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://www.clinicaltrials.gov/expert-search
Datum der Suche	18.09.2025
Eingabeoberfläche	Expert Search
Suchstrategie	Iptacopan OR Fabhalta OR lnp023 OR "lnp 023" OR lnp-023 OR nvplnp023
Treffer	38

Studienregister	Clinical Trials Information System (CTIS)
Internetadresse	https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en
Datum der Suche	18.09.2025
Eingabeoberfläche	Basic Search
Suchstrategie	Iptacopan, Fabhalta, lnp023, lnp 023, lnp-023, nvplnp023 [Contain any of these terms]
Treffer	14

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	18.09.2025
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	Iptacopan OR Fabhalta OR lnp023 OR "lnp 023" OR lnp-023 OR nvplnp023
Treffer	15

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/
Datum der Suche	18.09.2025
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	Iptacopan OR Fabhalta OR lnp023 OR "lnp 023" OR lnp-023 OR nvplnp023
Treffer	67

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

Referenz	Publikation	Ausschluss-grund
1	Dighriri IM, Al-Qahtani RM, Almutairi AO, Alhashbari RN, Kanbeja HA, et al. Iptacopan Efficacy and Safety to Treat Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH): A Systematic Review and Meta-Analysis. Cureus. 2024;16(8):e67830	Anderer Dokumentationstyp

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 Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Liste der ausgeschlossenen Studien aus ClinicalTrials.gov

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
1	NCT05078580	Pharmacokinetic (PK) and Safety Study of Iptacopan (LNP023) in Participants With Mild, Moderate, and Severe Hepatic Impairment Compared to Matched Control Healthy Participants With Normal Hepatic Function; https://clinicaltrials.gov/study/NCT05078580	Andere Studientypen
2	NCT05222412	Managed Access Programs for LNP023, Iptacopan; https://clinicaltrials.gov/study/NCT05222412	Andere Studientypen
3	NCT04578834	Study of Efficacy and Safety of LNP023 in Primary IgA Nephropathy Patients; https://clinicaltrials.gov/study/NCT04578834	Andere Patientenpopulationen
4	NCT03955445	Long-term Efficacy, Safety and Tolerability of Iptacopan in C3G or IC-MPGN; https://clinicaltrials.gov/study/NCT03955445	Andere Studientypen
5	NCT03896152	Efficacy, Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Study, Assessing Multiple LNP023 Doses in Adult Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria; https://clinicaltrials.gov/study/NCT03896152	Andere Vergleichstherapien
6	NCT06388941	Iptacopan in Patients With ANCA Associated Vasculitis; https://clinicaltrials.gov/study/NCT06388941	Andere Patientenpopulationen
7	NCT06934967	Study to Assess the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Iptacopan in Pediatric PNH Patients; https://clinicaltrials.gov/study/NCT06934967	Andere Studientypen
8	NCT06931691	A Multi-center, Ambispective Cohort Study to Evaluate the Impact of Iptacopan for Adult Patients With PNH in China; https://clinicaltrials.gov/study/NCT06931691	Andere Studientypen
9	NCT04557462	A Rollover Extension Program (REP) to Evaluate the Long-term Safety and Tolerability of Open Label Iptacopan/LNP023 in Participants With Primary IgA Nephropathy; https://clinicaltrials.gov/study/NCT04557462	Andere Studientypen

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
10	NCT04889430	Efficacy and Safety of Iptacopan (LNP023) in Adult Patients With Atypical Hemolytic Uremic Syndrome Naive to Complement Inhibitor Therapy; https://clinicaltrials.gov/study/NCT04889430	Andere Studientypen
11	NCT04820530	Study of Efficacy and Safety of Twice Daily Oral Iptacopan (LNP023) in Adult PNH Patients Who Are Naive to Complement Inhibitor Therapy; https://clinicaltrials.gov/study/NCT04820530	Andere Studientypen
12	NCT05268289	Study of Efficacy and Safety of LNP023 in Participants With Active Lupus Nephritis Class III-IV, +/- V; https://clinicaltrials.gov/study/NCT05268289	Andere Patientenpopulationen
13	NCT06797518	Study to Evaluate the Impact of Iptacopan on Top of SOC on Biopsy Changes in Kidneys of Adult Patients With IgAN; https://clinicaltrials.gov/study/NCT06797518	Andere Studientypen
14	NCT04747613	Long-term Safety and Tolerability of Iptacopan in Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria; https://clinicaltrials.gov/study/NCT04747613	Andere Studientypen
15	NCT04817618	Study of Efficacy and Safety of Iptacopan in Patients With C3 Glomerulopathy; https://clinicaltrials.gov/study/NCT04817618	Andere Patientenpopulationen
16	NCT06994845	Study to Assess the Efficacy, Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of Iptacopan in Pediatric Patients With Primary IgAN; https://clinicaltrials.gov/study/NCT06994845	Andere Studientypen
17	NCT05935215	Efficacy and Safety of Switching From Anti-C5 Antibody Treatment to Iptacopan Treatment in Study Participants With Atypical Hemolytic Uremic Syndrome (aHUS); https://clinicaltrials.gov/study/NCT05935215	Andere Studientypen
18	NCT05230537	A Masked, Placebo-controlled Study to Assess Iptacopan in Age-related Macular Degeneration; https://clinicaltrials.gov/study/NCT05230537	Andere Patientenpopulationen
19	NCT05630001	Single Arm, Open Label Trial With Iptacopan Treatment for 24 Weeks, in Patients on Stable Regimen of Anti-C5 Who Switch to Iptacopan; https://clinicaltrials.gov/study/NCT05630001	Andere Studientypen
20	NCT05755386	Study of Efficacy and Safety of Iptacopan in Participants With IC-MPGN; https://clinicaltrials.gov/study/NCT05755386	Andere Patientenpopulationen
21	NCT03832114	Study on Efficacy and Safety of LNP023 in C3 Glomerulopathy Patients Transplanted and Not Transplanted; https://clinicaltrials.gov/study/NCT03832114	Andere Studientypen
22	NCT03439839	Study of Safety, Efficacy, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of LNP023 in Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH); https://clinicaltrials.gov/study/NCT03439839	Andere Studientypen
23	NCT05795140	Evaluate Long-term Safety, Tolerability and Efficacy of Iptacopan in Study Participants With aHUS; https://clinicaltrials.gov/study/NCT05795140	Andere Studientypen

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
24	NCT04154787	Efficacy and Safety of LNP023 Compared With Rituximab in Subjects With Idiopathic Membranous Nephropathy; https://clinicaltrials.gov/study/NCT04154787	Andere Patientenpopulationen
25	NCT03373461	Study of Safety and Efficacy of LNP023 in Patients With Kidney Disease Caused by Inflammation; https://clinicaltrials.gov/study/NCT03373461	Andere Patientenpopulationen
26	NCT05086744	Basket Study to Assess Efficacy, Safety and PK of Iptacopan (LNP023) in Autoimmune Benign Hematological Disorders; https://clinicaltrials.gov/study/NCT05086744	Andere Studientypen
27	NCT02534909	Proof of Concept Study to Assess the Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of LFG316 in Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria; https://clinicaltrials.gov/study/NCT02534909	Andere Studientypen
28	NCT06517758	A Phase III Study to Investigate Efficacy, Safety and Tolerability of Iptacopan Compared With Placebo in Participants Aged 18 to 75 Years With gMG; https://clinicaltrials.gov/study/NCT06517758	Andere Patientenpopulationen
29	NCT06903234	Post-authorization Safety Study of Iptacopan in Adult Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) Using Data From the IPIG PNH Registry; https://clinicaltrials.gov/study/NCT06903234	Andere Studientypen
30	NCT07156149	Fabhalta Capsules Specified Drug-use Survey; https://clinicaltrials.gov/study/NCT07156149	Andere Studientypen
31	NCT06606314	Specified Drug-use Surveillance of Fabhalta Capsules; https://clinicaltrials.gov/study/NCT06606314	Andere Studientypen
32	NCT06847607	A Multicenter Prospective Study of Iptacopan in the Treatment of Refractory/Relapsed Autoimmune Hemolytic Anemia (AIHA); https://clinicaltrials.gov/study/NCT06847607	Andere Studientypen
33	NCT07036718	NIS PDC the Efficacy and Safety of Iptacopan in Adults in Routine Clinical Practice; https://clinicaltrials.gov/study/NCT07036718	Andere Studientypen
34	NCT06952426	A Mobile App-Based Study to Evaluate Disease Burden and Treatment Patterns in Immunoglobulin A Nephropathy (IgAN) in the US; https://clinicaltrials.gov/study/NCT06952426	Andere Studientypen
35	NCT05842486	Hematological Response in Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Treated With Anti-C5 Antibody: an External Control Arm Study for Iptacopan Use in Anti-C5 naïve Patients; https://clinicaltrials.gov/study/NCT05842486	Andere Studientypen
36	NCT06411626	Home Reported Outcomes in PNH; https://clinicaltrials.gov/study/NCT06411626	Andere Studientypen
37	NCT07029542	Home Reported Outcomes in C3G Study; https://clinicaltrials.gov/study/NCT07029542	Andere Studientypen

Liste der ausgeschlossenen Studien aus Clinical Trials Information System (CTIS)

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
1	2023-510525-15-00	A randomized, controlled study to evaluate LNP023 (iptacopan) in patients with active ANCA-associated vasculitis; https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-510525-15-00	Andere Patientenpopulationen
2	2023-508840-22-00	A multicenter, single-arm, open label trial to evaluate efficacy and safety of oral, twice daily LNP023 in adult aHUS patients who are naive to complement inhibitor therapy; https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-508840-22-00	Andere Studientypen
3	2023-509343-27-00	An open-label, non-randomized extension study to evaluate the long-term efficacy, safety and tolerability of LNP023 in subjects with C3 glomerulopathy or idiopathic immune-complex-membranoproliferative glomerulonephritis; https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-509343-27-00	Andere Studientypen
4	2023-509843-28-00	An open label, multicenter roll-over extension program (REP) to characterize the long-term safety and tolerability of iptacopan (LNP023) in patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) who have completed PNH Phase 2 and Phase 3 studies with iptacopan; https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-509843-28-00	Andere Studientypen
5	2023-509331-83-00	A multicenter, randomized, double-blind, parallel group, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of iptacopan (LNP023) in complement 3 glomerulopathy; https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-509331-83-00	Andere Patientenpopulationen
6	2022-502160-20-00	A multicenter, randomized, double-blind, parallel group, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of iptacopan (LNP023) in idiopathic immune complex mediated membranoproliferative glomerulonephritis (IC-MPGN); https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2022-502160-20-00	Andere Patientenpopulationen
7	2023-509332-26-00	An adaptive, randomized, double-blind, dose exploration, parallel group, placebo controlled, multicenter phase 2 trial to evaluate the efficacy, safety and tolerability of LNP023 in combination with standard-of-care with and without oral corticosteroids in adult patients with active lupus nephritis Class III-IV, +/- V; https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-509332-26-00	Andere Patientenpopulationen
8	2024-511067-29-00	A multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group, phase III study to evaluate the efficacy and safety of LNP023 in primary IgA nephropathy patients; https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-511067-29-00	Andere Patientenpopulationen
9	2023-507064-39-00	A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of iptacopan in patients with generalized Myasthenia Gravis, followed by an	Andere Patientenpopulationen

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		open label extension phase; https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-507064-39-00	
10	2024-515926-10-00	An open-label, single-arm, multicenter, phase 3 study to assess pharmacokinetics, safety and tolerability of iptacopan in pediatric PNH patients aged 2 to <18 years of age; https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-515926-10-00	Andere Studientypen
11	2023-508690-92-00	A multicenter rollover extension program (REP) to evaluate the long-term safety and tolerability of open label iptacopan in adult participants with primary IgA nephropathy who have completed a Novartis-sponsored iptacopan parent study in IgAN; https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-508690-92-00	Andere Studientypen
12	2023-504550-35-00	A multicenter, single arm, open-label study to evaluate efficacy and safety of switching from anti-C5 antibody therapy to iptacopan therapy in study participants with aHUS; https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-504550-35-00	Andere Studientypen
13	2022-502148-10-00	A multicenter, single arm, open-label trial to evaluate efficacy and safety of oral, twice daily iptacopan in adult PNH patients who have Hb $\geq$ 10 g/dL in response to anti-C5 antibody and switch to iptacopan; https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2022-502148-10-00	Andere Studientypen
14	2022-502965-34-00	A multicenter, single arm, open-label extension study to evaluate the long-term safety, tolerability and efficacy of iptacopan in participants with atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS) who have completed a preceding iptacopan phase 3 study in aHUS; https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2022-502965-34-00	Andere Studientypen

Liste der ausgeschlossenen Studien aus EU Clinical Trials Register (EU-CTR)

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
1	2018-004253-24	An open-label, non-randomized extension study to evaluate the long-term efficacy, safety and tolerability of LNP023 in subjects with C3 glomerulopathy; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004253-24	Andere Studientypen
2	2020-004589-21	A multicenter, randomized, double-blind, parallel group, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of iptacopan (LNP023) in complement 3 glomerulopathy; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004589-21	Andere Patientenpopulationen
3	2017-000891-27	An adaptive seamless randomized, double-blind, placebo-controlled, dose ranging study to investigate the efficacy and safety of LNP023 in primary IgA nephropathy patients;	Andere Patientenpopulationen

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000891-27	
4	2020-004385-19	An open label, multicenter roll-over extension program (REP) to characterize the long-term safety and tolerability of iptacopan (LNP023) in patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) who have completed PNH Phase 2 and Phase 3 studies with iptacopan; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004385-19	Andere Studientypen
5	2020-005186-13	A multicenter, single-arm, open label trial to evaluate efficacy and safety of oral, twice daily LNP023 in adult aHUS patients who are naive to complement inhibitor therapy; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005186-13	Andere Studientypen
6	2020-003172-41	A multicenter, single-arm, open-label trial to evaluate efficacy and safety of oral, twice daily iptacopan in adult PNH patients who are naive to complement inhibitor therapy; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003172-41	Andere Studientypen
7	2019-001734-34	A randomized, treatment open-label, dose-blinded, parallel group, three arm, proof-of-concept clinical trial to investigate the efficacy and safety of LNP023 compared with rituximab in the treatment of subjects with idiopathic membranous nephropathy; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001734-34	Andere Patientenpopulationen
8	2020-001049-38	A multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group, phase III study to evaluate the efficacy and safety of LNP023 in primary IgA nephropathy patients; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001049-38	Andere Patientenpopulationen
9	2021-002046-33	An adaptive, randomized, double-blind, dose exploration, parallel group, placebo-controlled, multicenter phase 2 trial to evaluate the efficacy, safety and tolerability of LNP023 in combination with standard-of-care with and without oral corticosteroids in patients with active lupus nephritis Class III-IV, +/- V; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002046-33	Andere Patientenpopulationen
10	2021-002039-40	An open-label, multi-center, phase 2 basket study to assess efficacy, safety and pharmacokinetics of iptacopan (LNP023) in participants with autoimmune benign hematological disorders; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002039-40	Andere Studientypen
11	2020-002200-40	A multicenter rollover extension program (REP) to evaluate the long-term safety and tolerability of open label iptacopan in adult participants with primary IgA nephropathy who have completed a Novartis-sponsored iptacopan parent study in IgAN; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002200-40	Andere Studientypen
12	2014-005338-74	An open-label proof of concept study to assess the efficacy, safety and pharmacokinetics of LFG316, an anti-C5 monoclonal	Andere Studientypen

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		antibody in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH); https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005338-74	
13	2017-000889-29	An open-label, non-randomized study on efficacy, pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and tolerability of LNP023 in two patient populations with C3 glomerulopathy; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000889-29	Andere Studientypen
14	2017-000888-33	An open label, single arm, multiple dose study to assess efficacy, safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of LNP023 when administered in addition to Standard of Care (SoC) in patients with patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) with signs of active hemolysis; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000888-33	Andere Studientypen

Liste der ausgeschlossenen Studien aus International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
1	NCT07156149	Fabhalta Capsules Specified Drug-use Survey; https://clinicaltrials.gov/study/NCT07156149	Andere Studientypen
2	NCT07036718	NIS PDC the Efficacy and Safety of Iptacopan in Adults in Routine Clinical Practice; https://clinicaltrials.gov/study/NCT07036718	Andere Studientypen
3	NCT06994845	Study to Assess the Efficacy, Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of Iptacopan in Pediatric Patients With Primary IgAN; https://clinicaltrials.gov/study/NCT06994845	Andere Studientypen
4	NCT06934967	Study to Assess the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Iptacopan in Pediatric PNH Patients; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06934967	Andere Studientypen
5	NCT06903234	Post-authorization Safety Study of Iptacopan in Adult Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) Using Data From the IPIG PNH Registry; https://clinicaltrials.gov/study/NCT06903234	Andere Studientypen
6	NCT06931691	A Multi-center, Ambispective Cohort Study to Evaluate the Impact of Iptacopan for Adult Patients With PNH in China; https://clinicaltrials.gov/study/NCT06931691	Andere Studientypen
7	NCT06952426	A Mobile App-Based Study to Evaluate Disease Burden and Treatment Patterns in Immunoglobulin A Nephropathy (IgAN) in the US; https://clinicaltrials.gov/study/NCT06952426	Andere Studientypen
8	NCT06847607	A Multicenter Prospective Study of Iptacopan in the Treatment of Refractory/Relapsed Autoimmune Hemolytic Anemia (AIHA); https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06847607	Andere Studientypen
9	CTIS2024-515926-10-00	Study to assess the pharmacokinetics, safety, and tolerability of iptacopan in pediatric PNH patients;	Andere Studientypen

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-515926-10-00	
10	NCT06797518	Study to Evaluate the Impact of Iptacopan on Top of SOC on Biopsy Changes in Kidneys of Adult Patients With IgAN; https://clinicaltrials.gov/study/NCT06797518	Andere Studientypen
11	JPRN-jRCT2031240379	Post-marketing Surveillance Protocol Number; CLNP023C11401; https://jrct.mhlw.go.jp/latest-detail/jRCT2031240379	Andere Studientypen
12	NCT06606314	Specified Drug-use Surveillance of Fabhalta Capsules; https://clinicaltrials.gov/study/NCT06606314	Andere Studientypen
13	CTIS2023-509331-83-00	Study of efficacy and safety of iptacopan in complement 3 glomerulopathy patients; https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-509331-83-00	Andere Patientenpopulationen
14	CTIS2023-508840-22-00	Efficacy and safety of iptacopan (LNP023) in adult patients with atypical hemolytic uremic syndrome naïve to complement inhibitor therapy; https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-508840-22-00	Andere Studientypen
15	CTIS2023-509843-28-00	Long-term safety and tolerability of iptacopan in patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria; https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-509843-28-00	Andere Studientypen
16	NCT06388941	Iptacopan in Patients With ANCA Associated Vasculitis; https://clinicaltrials.gov/study/NCT06388941	Andere Patientenpopulationen
17	NCT06517758	A Phase III Study to Investigate Efficacy, Safety and Tolerability of Iptacopan Compared With Placebo in Participants Aged 18 to 75 Years With gMG; https://clinicaltrials.gov/study/NCT06517758	Andere Patientenpopulationen
18	CTRI/2024/01/061242	A rollover extension program (REP) to evaluate the long-term safety and tolerability of open label iptacopan in adult participants with primary IgA nephropathy; http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=57458	Andere Studientypen
19	CTIS2023-504550-35-00	A multicenter, single-arm, open-label study to evaluate efficacy and safety of switching from anti-C5 antibody treatment to iptacopan treatment in study participants with aHUS; https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-504550-35-00	Andere Studientypen
20	NCT05935215	Efficacy and Safety of Switching From Anti-C5 Antibody Treatment to Iptacopan Treatment in Study Participants With Atypical Hemolytic Uremic Syndrome (aHUS); https://clinicaltrials.gov/study/NCT05935215	Andere Studientypen
21	CTIS2022-502160-20-00	A multicenter, randomized, double-blind, parallel group, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of iptacopan (LNP023) in idiopathic immune complex mediated membranoproliferative glomerulonephritis (IC-MPGN); https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2022-502160-20-00	Andere Patientenpopulationen

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
22	NCT05842486	Hematological Response in Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Treated With Anti-C5 Antibody: an External Control Arm Study for Iptacopan Use in Anti-C5 naïve Patients; https://clinicaltrials.gov/show/NCT05842486	Andere Studientypen
23	NCT05795140	Evaluate Long-term Safety, Tolerability and Efficacy of Iptacopan in Study Participants With aHUS; https://clinicaltrials.gov/study/NCT05795140	Andere Studientypen
24	NCT05755386	Study of Efficacy and Safety of Iptacopan in Participants With IC-MPGN; https://clinicaltrials.gov/study/NCT05755386	Andere Patientenpopulationen
25	NCT05630001	Single Arm, Open Label Trial With Iptacopan Treatment for 24 Weeks, in Patients on Stable Regimen of Anti-C5 Who Switch to Iptacopan; https://clinicaltrials.gov/study/NCT05630001	Andere Studientypen
26	EUCTR2021-002046-33-ES	Study of efficacy and safety of LNP023 in participants with active lupus nephritis Class III-IV, +/- V; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002046-33	Andere Patientenpopulationen
27	EUCTR2021-002046-33-FR	Study of efficacy and safety of LNP023 in participants with active lupus nephritis Class III-IV, +/- V; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002046-33	Andere Patientenpopulationen
28	NCT05268289	Study of Efficacy and Safety of LNP023 in Participants With Active Lupus Nephritis Class III-IV, +/- V; https://clinicaltrials.gov/study/NCT05268289	Andere Patientenpopulationen
29	NCT05230537	A Masked, Placebo-controlled Study to Assess Iptacopan in Age-related Macular Degeneration; https://clinicaltrials.gov/study/NCT05230537	Andere Patientenpopulationen
30	NCT05222412	Managed Access Programs for LNP023, Iptacopan; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05222412	Andere Studientypen
31	JPRN-jRCT2021210059	Long-term Safety and Tolerability of Iptacopan in Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria; https://jrct.mhlw.go.jp/latest-detail/jRCT2021210059	Andere Studientypen
32	NCT05078580	Pharmacokinetic (PK) and Safety Study of Iptacopan (LNP023) in Participants With Mild, Moderate, and Severe Hepatic Impairment Compared to Matched Control Healthy Participants With Normal Hepatic Function; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05078580	Andere Studientypen
33	JPRN-jRCT2021210041	A rollover extension program (REP) to evaluate the long-term safety and tolerability of open label iptacopan in adult participants with primary IgA nephropathy; https://jrct.mhlw.go.jp/latest-detail/jRCT2021210041	Andere Studientypen
34	JPRN-jRCT2041210082	Study of efficacy and safety of iptacopan in patients with C3 glomerulopathy; https://jrct.mhlw.go.jp/latest-detail/jRCT2041210082	Andere Patientenpopulationen
35	NCT05086744	Basket Study to Assess Efficacy, Safety and PK of Iptacopan (LNP023) in Autoimmune Benign Hematological Disorders; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05086744	Andere Studientypen

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
36	JPRN-jRCT2031210324	Study of efficacy and safety of LNP023 (iptacopan) in patients $\geq$ 18 years of age diagnosed with atypical hemolytic uremic syndrome who have never received treatment with complement inhibitors; https://jrct.mhlw.go.jp/latest-detail/jRCT2031210324	Andere Studientypen
37	EUCTR2020-002200-40-NO	A rollover extension program (REP) to evaluate the long-term safety and tolerability of open label iptacopan in adult participants with primary IgA nephropathy; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002200-40	Andere Studientypen
38	EUCTR2020-002200-40-NL	A rollover extension program (REP) to evaluate the long-term safety and tolerability of open label iptacopan in adult participants with primary IgA nephropathy; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002200-40	Andere Studientypen
39	EUCTR2020-002200-40-CZ	A rollover extension program (REP) to evaluate the long-term safety and tolerability of open label iptacopan in adult participants with primary IgA nephropathy; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002200-40	Andere Studientypen
40	EUCTR2020-004385-19-ES	Long-term safety and tolerability of iptacopan in patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004385-19	Andere Studientypen
41	EUCTR2020-004589-21-GR	Study of efficacy and safety of iptacopan in complement 3 glomerulopathy patients; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004589-21	Andere Patientenpopulationen
42	EUCTR2020-004385-19-IT	Long-term safety and tolerability of iptacopan in patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004385-19	Andere Studientypen
43	EUCTR2020-005186-13-AT	Efficacy and safety of iptacopan (LNP023) in adult patients with atypical hemolytic uremic syndrome naïve to complement inhibitor therapy; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005186-13	Andere Studientypen
44	EUCTR2020-004589-21-DE	Study of efficacy and safety of iptacopan in complement 3 glomerulopathy patients; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004589-21	Andere Patientenpopulationen
45	EUCTR2020-004385-19-LT	Long-term safety and tolerability of iptacopan in patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004385-19	Andere Studientypen
46	NCT04820530	Study of Efficacy and Safety of Twice Daily Oral Iptacopan (LNP023) in Adult PNH Patients Who Are Naïve to Complement Inhibitor Therapy; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04820530	Andere Studientypen
47	NCT04817618	Study of Efficacy and Safety of Iptacopan in Patients With C3 Glomerulopathy; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04817618	Andere Patientenpopulationen

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
48	NCT04747613	Long-term Safety and Tolerability of Iptacopan in Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04747613	Andere Studientypen
49	EUCTR2020-001049-38-FR	Study of efficacy and safety of LNP023 in primary IgA nephropathy patients; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001049-38	Andere Patientenpopulationen
50	EUCTR2020-001049-38-HU	Study of efficacy and safety of LNP023 in primary IgA nephropathy patients; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001049-38	Andere Patientenpopulationen
51	JPRN-jRCT2080224938	Study of safety and efficacy of LNP023 in patients with IgA nephropathy; https://jrct.mhlw.go.jp/latest-detail/jRCT2080224938	Andere Patientenpopulationen
52	EUCTR2019-001734-34-ES	Efficacy and safety of LNP023 compared with rituximab in subjects with idiopathic membranous nephropathy; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001734-34	Andere Patientenpopulationen
53	EUCTR2019-001734-34-NL	Efficacy and safety of LNP023 compared with rituximab in subjects with idiopathic membranous nephropathy; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001734-34	Andere Patientenpopulationen
54	NL-OMON48316	A single-center, open-label study to evaluate the absorption, distribution, metabolism and excretion (ADME) and pharmacokinetics of LNP023 following a single oral dose of [¹⁴ C]LNP023 in healthy male/female subjects; https://onderzoekmetmensen.nl/en/trial/48316	Andere Studientypen
55	NCT03955445	Long-term Efficacy, Safety and Tolerability of Iptacopan in C3G or IC-MPGN; https://clinicaltrials.gov/study/NCT03955445	Andere Studientypen
56	NCT03896152	Efficacy, Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Study, Assessing Multiple LNP023 Doses in Adult Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03896152	Andere Vergleichstherapien
57	NCT03832114	Study on Efficacy and Safety of LNP023 in C3 Glomerulopathy Patients Transplanted and Not Transplanted; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03832114	Andere Studientypen
58	EUCTR2017-000889-29-FR	Study on efficacy and safety of LNP023 in C3 glomerulopathy patients transplanted and not transplanted; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000889-29	Andere Studientypen
59	EUCTR2017-000889-29-ES	Study on efficacy and safety of LNP023 in C3 glomerulopathy patients transplanted and not transplanted; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000889-29	Andere Studientypen
60	NCT03373461	Study of Safety and Efficacy of LNP023 in Patients With Kidney Disease Caused by Inflammation; https://clinicaltrials.gov/show/NCT03373461	Andere Patientenpopulationen
61	EUCTR2017-000888-33-DE	A Study evaluating the safety and efficacy of LNP023 in patients with a blood disorder called paroxysmal nocturnal	Andere Studientypen

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		hemoglobinuria (PNH); https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000888-33	
62	EUCTR2017-000891-27-GB	A study evaluating the of safety and efficacy of LNP023 in patients with a kidney disorder called IgAN nephropathy; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000891-27	Andere Patientenpopulationen
63	EUCTR2014-005338-74-CZ	To find out whether LFG316 is able to reduce the destruction of red blood cells in patients with PNH; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005338-74	Andere Studientypen

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 0 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-86 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 4-86 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-86 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie APPLY-PNH

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Untersuchung von Wirksamkeit und Sicherheit von Iptacopan gegenüber der Behandlung mit einem Anti-C5-Antikörper (Eculizumab bzw. Ravulizumab) bei Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH) und residualer Anämie trotz stabiler Behandlung mit einem Anti-C5-Antikörper über mindestens 6 Monate. Primäre Studienziele waren - der Nachweis der Überlegenheit von Iptacopan gegenüber der Behandlung mit einem Anti-C5-Antikörper hinsichtlich des Anteils der Patienten mit einer Erhöhung des Hämoglobin (Hb)-Werts im Vergleich zu Baseline um ≥ 2 g/dl bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung. - der Nachweis der Überlegenheit von Iptacopan gegenüber der Behandlung mit einem Anti-C5-Antikörper hinsichtlich des Anteils der Patienten mit einer Hb-Erhöhung auf ≥ 12 g/dl bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, offene, multizentrische Phase-III-Studie zur Bewertung von Wirksamkeit und Sicherheit von Iptacopan im Vergleich zur Behandlung mit einem Anti-C5-Antikörper (Eculizumab bzw. Ravulizumab) bei Patienten mit PNH und residualer Anämie (d. h. Hb < 10 g/dl) trotz stabiler Behandlung mit einem Anti-C5-Antikörper über mindestens 6 Monate vor Randomisierung. Behandlungszuteilung Randomisierung im Verhältnis 8:5 auf zwei Studienarme, stratifiziert nach dem vorherigen Anti-C5-Antikörper (Eculizumab vs. Ravulizumab) sowie der Transfusionshistorie in den letzten 6 Monaten vor Randomisierung (Transfusion erhalten vs. keine Transfusion erhalten): - Interventionsarm: Iptacopan (200 mg oral 2x täglich) - Vergleichsarm: Anti-C5-Antikörper (Eculizumab oder Ravulizumab; Fortsetzung der Behandlung mit dem bereits vor Randomisierung erhaltenen Anti-C5-Antikörper gemäß der vor Randomisierung erhaltenen Dosierung) Insgesamt sollten 91 Patienten auf die beiden Studienarme randomisiert werden. Tatsächlich wurden 97 Patienten den beiden Studienarmen zugeteilt (62 Patienten dem Interventionsarm und 35 Patienten dem Vergleichsarm). Zeitlicher Ablauf <u>Screening</u> Bis zu 8 Wochen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Um eine Verlängerung der Screening-Phase zu vermeiden, sollte mit den notwendigen Impfungen so früh wie möglich begonnen werden. <u>Randomisierte Studienphase</u> 24 Wochen Behandlung mit Iptacopan bzw. einem Anti-C5-Antikörper (Eculizumab oder Ravulizumab) entsprechend der Randomisierung. <u>Extensionsphase</u> 24 Wochen Nach Abschluss der randomisierten Studienphase konnten alle Patienten beider Studienarme im Rahmen der Extensionsphase Iptacopan erhalten. Datenschnitte Der 1. Datenschnitt erfolgte, nachdem alle Patienten die Tag 168-Visite am Ende der randomisierten Studienphase nach 24 Wochen absolviert bzw. die Teilnahme an der Studie vorzeitig beendet hatten. Der finale 2. Datenschnitt ist geplant, wenn alle Patienten die Tag 336-Visite am Ende der Extensionsphase nach 48 Wochen absolviert bzw. die Teilnahme an der Studie vorzeitig beendet haben.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Insgesamt gab es zwei Amendments des Studienprotokolls. Dabei ergaben sich die folgenden wesentlichen Änderungen: Amendment 1 vom 9. März 2021 - Ergänzung einer Substudie zur Untersuchung der klinischen Relevanz von Effekten auf patientenberichtete Zielgrößen, insbesondere den FACIT (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy)-Fatigue, mittels semistrukturierter Patienten-Interviews. - Hervorhebung der Option, die Iptacopan-Behandlung unter Voraussetzung einer gleichzeitigen Antibiotika-Prophylaxe auch schon innerhalb von 2 Wochen nach Durchführung der vorgeschriebenen Impfungen zu beginnen. - Ergänzung von Ausschlusskriterium 16 um die begleitende Behandlung mit den direkten oralen Antikoagulanzen (DOAKs) Rivaroxaban, Apixaban und Edoxaban (außer bei stabilem Behandlungsschema über mindestens 4 Wochen vor dem Screening) sowie mit HIF (Hypoxie-induzierter Faktor)-Prolylhydroxylase-Inhibitoren (HIF-PHIs) wie Roxadustat (außer bei stabilem Behandlungsschema über mindestens 8 Wochen vor dem Screening). - Klarstellung verschiedener Ein- und Ausschlusskriterien sowie der erlaubten sowie verbotenen Begleitmedikation.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Amendment 2 vom 23. November 2021 - Ergänzung eines zusätzlichen Estimands unter Berücksichtigung des Einsatzes eines Notfallmedikaments als Therapieversagen. - Implementierung ausführlicher hämatologischer Evaluationen auch zu den Visiten, für die bislang nur verkürzte hämatologische Evaluationen geplant waren (betrifft die Visiten an den Tagen 7, 14, 42, 126 und 154 in der randomisierten Studienphase sowie die Visiten an den Tagen 175 und 196 in der Extensionsphase). - Ergänzung von Ausschlusskriterium 2 um Patienten unter einer stabilen Ravulizumab-Dosis, bei denen das Dosierungsintervall weniger als 8 Wochen betrug.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: Für einen Studieneinschluss mussten alle folgenden Kriterien erfüllt sein: 1. Schriftliche Einwilligungserklärung vor Durchführung jeglicher Untersuchung. 2. Männliche und weibliche Patienten in einem Alter von ≥ 18 Jahren mit Diagnose einer PNH, bestätigt durch den Nachweis einer PNH-Klongröße von $\geq 10\%$ bezogen auf Erythrozyten und Granulozyten/Monozyten mittels hochsensibler Durchflusszytometrie (132). 3. Stabile Behandlung (in Bezug auf Dosierung und Dosierungsintervall) mit einem Anti-C5-Antikörper (Eculizumab oder Ravulizumab) für mindestens 6 Monate vor der Randomisierung. 4. Mittlerer Hb-Wert < 10 g/dl: - Dokumentiert durch mindestens 2 Messungen über einen Zeitraum von mindestens 4 Monaten vor der Screening-Visite (aus der Krankenakte) - und bestätigt durch das Zentrallabor während des Screenings und vor der Randomisierung: • durch 2 Messungen (mittlerer Hb-Wert < 10 g/dl) im Abstand von bis zu 8 Wochen bei Patienten ohne Transfusion von Erythrozytenkonzentraten (EK) während des Screenings; • durch eine Messung (Hb-Wert < 10 g/dl) bei der Screening-Visite für Patienten mit Transfusion von Erythrozytenkonzentraten während des Screenings. 5. Schutzimpfung gegen <i>Neisseria meningitidis</i> vor dem Beginn der Behandlung. Patienten, die bislang noch nicht geimpft worden waren oder eine Auffrischungsimpfung benötigten, sollten mindestens 2 Wochen vor der ersten Behandlung geimpft werden. Wenn die Behandlung mit der Studienmedikation innerhalb von weniger als 2 Wochen nach der Impfung begonnen werden musste, wurde eine antibiotische Prophylaxe eingeleitet. 6. Wenn noch nicht erfolgt, Schutzimpfung gegen <i>Streptococcus pneumoniae</i> und <i>Haemophilus influenzae</i>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		gemäß den lokalen Vorgaben, und wenn verfügbar. Die Impfung sollte mindestens 2 Wochen vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation erfolgen. Wenn die Behandlung mit Iptacopan innerhalb von weniger als 2 Wochen nach der Impfung begonnen werden musste, wurde eine antibiotische Prophylaxe eingeleitet. 7. Fähigkeit, gut mit dem Prüfarzt zu kommunizieren und die Anforderungen der Studie zu verstehen und zu befolgen. Ausschlusskriterien: Für einen Studieneinschluss durfte keines der folgenden Kriterien zutreffen: 1. Teilnahme an einer anderen klinischen Studie mit einer experimentellen Therapie bzw. Behandlung mit einer anderen experimentellen Therapie zum Zeitpunkt der Einschreibung bzw. innerhalb von 5 Halbwertszeiten oder 30 Tagen vor der Einschreibung (je nachdem, was länger war); oder länger, wenn durch lokale Vorgaben gefordert. 2. Patienten unter einer stabilen Eculizumab-Dosis, bei denen das Dosierungsintervall 11 Tage oder weniger betrug, sowie Patienten unter einer stabilen Ravulizumab-Dosis, bei denen das Dosierungsintervall weniger als 8 Wochen betrug. 3. Überempfindlichkeit gegenüber einer der Prüfsubstanzen, einem der Trägerstoffe oder anderen Medikamenten einer ähnlichen chemischen Klasse in der Anamnese. 4. Bekannter oder vermuteter hereditärer Komplementdefekt zum Zeitpunkt des Screenings. 5. Hämatopoietische Stammzelltransplantation in der Vorgeschichte. 6. Nachgewiesenes Knochenmarkversagen (Retikulozyten $< 100 \times 10^9/l$; Thrombozyten $< 30 \times 10^9/l$; neutrophile Granulozyten $< 500 \times 10^6/l$). 7. Aktive systemische bakterielle, virale (inkl. COVID-19) oder fungale Infektion innerhalb von 14 Tagen vor Verabreichung der Studienmedikation. 8. Vorliegen von Fieber ($\geq 38^\circ\text{C}$) innerhalb von 7 Tagen vor Verabreichung der Studienmedikation. 9. Bekannte HIV-Infektion oder positiver HIV-Test zum Zeitpunkt des Screenings. 10. Wiederkehrende invasive Infektion mit bekapselten Erregern, z. B. Meningokokken oder Pneumokokken. 11. Schwere Komorbidität einschließlich, aber nicht beschränkt auf schwere Nierenerkrankung (z. B. eGFR $< 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$, Dialyse), fortgeschrittene Herzerkrankung (z. B. NYHA-Klasse IV), schwere Lungenerkrankung (z. B. schwere pulmonale Hypertonie [WHO-Klasse IV]) oder eine Lebererkrankung (z. B. aktive Hepatitis), die nach Einschätzung des Prüfarztes die Teilnahme des Patienten an der Studie ausschließt. 12. Lebererkrankung wie eine aktive HBV- oder HCV-Infektion (d. h. Nachweis von HBsAg oder HCV-RNA) oder Hinweis auf Leberschädigung durch abnormalen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Leberfunktionstest (d. h. Alanin-Aminotransferase, Gamma-Glutamyltransferase oder Alkalische Phosphatase > 3 x ULN [upper limit of normal]). 13. Instabile Erkrankung zum Zeitpunkt des Screenings einschließlich, aber nicht beschränkt auf myokardiale Ischämie, aktive gastrointestinale Blutung, koexistente chronische Anämie ohne Verbindung zur PNH oder instabile Thrombose, die nach Einschätzung des Prüfarztes nicht auf eine aktive Therapie anspricht. 14. Maligne Erkrankung (behandelt oder unbehandelt) innerhalb der letzten 5 Jahre vor dem Screening (mit Ausnahme eines Basalzellkarzinoms der Haut oder eines Carcinoma in situ der Cervix uteri), unabhängig davon, ob es Hinweise auf ein Rezidiv oder das Vorliegen von Metastasen gibt. 15. Jegliche Erkrankung, die voraussichtlich die Teilnahme des Patienten an der Studie beeinträchtigt. 16. Begleitende Behandlung mit einem der folgenden Wirkstoffe (sowie mit den in Abschnitt 6.2.2 des Studienprotokolls genannten Wirkstoffen) außer bei stabilem Behandlungsschema über den genannten Zeitraum vor dem Screening: - Erythropoese-stimulierende Wirkstoffe (erythropoiesis-stimulating agents, ESAs) oder Immunsuppressiva für mindestens 8 Wochen; - Systemische Kortikosteroide zur Behandlung hämatologischer Erkrankungen (< 1 mg/kg) für mindestens 4 Wochen; - Vitamin-K-Antagonisten (z. B. Warfarin) mit einem stabilem INR (international normalized ratio)-Wert für mindestens 4 Wochen; - Niedermolekulares Heparin sowie die direkten oralen Antikoagulanzen (DOAKs) Rivaroxaban, Apixaban und Edoxaban für mindestens 4 Wochen; - Eisenpräparate, Vitamin B12 oder Folsäure für mindestens 4 Wochen; - HIF-Prolylhydroxylase-Inhibitoren (HIF-PHIs) wie Roxadustat für mindestens 8 Wochen. 17. Schwangere oder stillende Frauen oder Frauen, die für den Zeitraum der Studie eine Schwangerschaft planen. 18. Gebärfähige Frauen, es sei denn, sie verwenden während der Behandlung mit der Studienmedikation sowie bis mindestens 1 Woche nach Ende der Behandlung mit Iptacopan, 5 Monate nach Ende der Behandlung mit Eculizumab sowie 8 Monate nach Ende der Behandlung mit Ravulizumab eine zuverlässige Verhütungsmethode. 19. Drogen- oder Alkoholmissbrauch, der die Teilnahme des Patienten an der Studie beeinträchtigen könnte.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Sponsor der Studie ist Novartis. Die Studie wurde in 39 Zentren in den folgenden 12 Ländern durchgeführt: Brasilien, Deutschland, Frankreich, Italien,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Japan, Niederlande, Spanien, Südkorea, Taiwan, Tschechien, UK, USA.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Randomisierte Studienphase <u>Interventionsarm:</u> Iptacopan (200 mg oral 2x täglich) Der Zeitpunkt der ersten Iptacopan-Dosis war dabei so gewählt, dass ein nahtloser Übergang zur vorherigen Anti-C5-Antikörper-Behandlung gewährleistet war und so das Risiko einer Durchbruchhämolyse geringgehalten wurde, zugleich aber mögliche Carry-over-Effekte minimiert wurden: - Patienten, die zuvor Eculizumab bekommen hatten, sollten die erste Dosis Iptacopan 7 bis 8 Tage nach der letzten Eculizumab-Infusion erhalten. - Patienten, die zuvor Ravulizumab bekommen hatten, sollten die erste Dosis Iptacopan 41 bis 43 Tage nach der letzten Ravulizumab-Infusion erhalten. <u>Vergleichsarm:</u> Anti-C5-Antikörper (Eculizumab oder Ravulizumab) Fortsetzung der Behandlung mit dem bereits vor Randomisierung erhaltenen Anti-C5-Antikörper gemäß der vor Randomisierung erhaltenen Dosierung. Die erste Verabreichung von Eculizumab bzw. Ravulizumab nach Studienbeginn sollte dabei mit Tag 1 der randomisierten Studienphase zusammenfallen. Die letzte Verabreichung von Eculizumab bzw. Ravulizumab erfolgte bei der Tag 168-Visite am Ende der randomisierten Studienphase. <u>Dosisanpassungen:</u> Dosisanpassungen waren gemäß den Vorgaben des Studienprotokolls in beiden Studienarmen nicht vorgesehen. Extensionsphase Für Patienten beider Studienarme bestand die Möglichkeit zur Behandlung mit Iptacopan (200 mg 2x täglich oral) im Rahmen der Extensionsphase der Studie. Patienten, die im Rahmen der randomisierten Studienphase Iptacopan erhalten hatten, setzten die Therapie in der Extensionsphase unverändert fort. Patienten, die im Rahmen der randomisierten Studienphase Eculizumab bzw. Ravulizumab erhalten hatten, begannen die Behandlung mit Iptacopan an Tag 169 der Studie, d. h. einen Tag nach der letzten Behandlung mit Eculizumab bzw. Ravulizumab.
6a	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B.	Zielkriterien für die randomisierte Studienphase <u>Primäre Zielkriterien</u> 1. Anteil der Patienten mit Hb-Erhöhung um ≥ 2 g/dl bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	- Als Responder wurden Patienten klassifiziert, die die beiden folgenden Kriterien erfüllten: • Erhöhung des Hb-Werts um ≥ 2 g/dl bei mindestens 3 von 4 Erhebungen zwischen Tag 126 und Tag 168; • Transfusionsvermeidung zwischen Tag 14 und Tag 168. - Eine EK-Transfusion wurde verabreicht, wenn eines der folgenden Kriterien erfüllt war: • Hb-Wert ≤ 9 g/dl sowie Vorliegen klinischer Anzeichen oder Symptome eines Schweregrades, der eine Transfusion rechtfertigt (z. B. schwere oder sich verschlechternde Fatigue, schwere oder sich verschlechternde Dyspnoe, Palpitationen oder Angina pectoris oder eine Veränderung des mentalen Zustandes [z. B. Ohnmacht, Benommenheit, Verwirrtheit, Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke]). • Hb-Wert ≤ 7 g/dl, unabhängig vom Vorliegen klinischer Anzeichen oder Symptome. - Patienten, die zwischen Tag 14 und Tag 168 die Transfusionskriterien erfüllten, wurden als Non-Responder gezählt, unabhängig davon, ob sie tatsächlich eine Transfusion erhalten hatten oder nicht. - Bei Patienten ohne Transfusion während des Screenings war der Hb-Wert zu Baseline definiert als der Mittelwert der beiden Hb-Erhebungen während des Screenings. Bei Patienten, die nach der ersten Hb-Messung eine EK-Transfusion erhielten, wurde der erste Hb-Wert als Baseline-Wert herangezogen. 2. Anteil der Patienten mit Hb-Erhöhung auf ≥ 12 g/dl bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung - Als Responder wurden Patienten klassifiziert, die die beiden folgenden Kriterien erfüllten: • Erhöhung des Hb-Werts auf ≥ 12 g/dl bei mindestens 3 von 4 Erhebungen zwischen Tag 126 und Tag 168; • Transfusionsvermeidung zwischen Tag 14 und Tag 168. - Kriterien zur Verabreichung von EK-Transfusionen analog zum koprimary Endpunkt. - Patienten, die zwischen Tag 14 und Tag 168 die Transfusionskriterien erfüllten, wurden als Non-Responder gezählt, unabhängig davon, ob sie tatsächlich eine Transfusion erhalten hatten oder nicht. <u>Sekundäre Zielkriterien</u> 1. Anteil der Patienten mit Transfusionsvermeidung zwischen Tag 14 und Tag 168 - Anteil der Patienten, die zwischen Tag 14 und Tag 168 keine EK-Transfusionen erhielten bzw. keines der oben genannten Transfusionskriterien erfüllten.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		2. Veränderung des Hb-Werts zwischen Baseline und Ende der randomisierten Studienphase (Mittelwert der Visiten zwischen Tag 126 und Tag 168) 3. Veränderung des FACIT-Fatigue-Scores zwischen Baseline und Ende der randomisierten Studienphase (Mittelwert der Visiten zwischen Tag 126 und Tag 168) 4. Veränderung der Retikulozytenzahl zwischen Baseline und Ende der randomisierten Studienphase (Mittelwert der Visiten zwischen Tag 126 und Tag 168) 5. Veränderung des LDH (Laktatdehydrogenase)-Werts zwischen Baseline und Ende der randomisierten Studienphase (Mittelwert der Visiten zwischen Tag 126 und Tag 168) 6. Durchbruchhämolyse-Rate im Zeitraum von Tag 1 bis Tag 168 - Das Vorliegen einer Durchbruchhämolyse war definiert als • LDH-Wert > 1,5 x ULN sowie Erhöhung des LDH-Werts im Vergleich zu den letzten beiden Messungen UND • Vorliegen eines klinischen Kriteriums, d. h. ○ massive Hämoglobinurie, Schmerzkrise, Dysphagie oder andere klinische Anzeichen oder Symptome in Verbindung mit der PNH ODER ○ Absinken des Hb-Werts um mindestens 2 g/dl im Vergleich zur vorherigen Messung oder einer Messung innerhalb der letzten 15 Tage. 7. Rate schwerer unerwünschter vaskulärer Ereignisse (MAVE, Major Adverse Vascular Events) im Zeitraum von Tag 1 bis Tag 168 - Ein MAVE war definiert als eines der folgenden Ereignisse: • Akuter peripherer Gefäßverschluss • Amputation (nicht traumatisch, nicht diabetisch) • Zerebraler Arterienverschluss / Schlaganfall • Zerebraler Venenverschluss • Dermale Thrombose • Gangrän (nicht traumatisch, nicht diabetisch) • Lebervenen- / Pfortaderthrombose (Budd-Chiari-Syndrom) • Mesenteriale / viszerale arterielle Thrombose oder Infarkt • Mesenteriale / viszerale Venenthrombose oder -infarkt • Myokardinfarkt • Lungenembolie • Nierenarterienthrombose • Nierenvenenthrombose

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Thrombophlebitis / tiefe Venenthrombose • Transitorische ischämische Attacke • Instabile Angina pectoris • Andere. - Dokumentation im Rahmen der Erhebung von UE. 8. Sicherheit und Verträglichkeit - Erfassung von UE, SUE, Laborparametern und Vitalzeichen, die während der Behandlung mit der Studienmedikation auftraten. - Kodierung nach MedDRA (Version 25.0). - Bewertung des Schweregrads mit Hilfe der folgenden Einstufung: • mild (<i>mild</i>): vorübergehende Beschwerden, keine Beeinträchtigung von Alltagsaktivitäten; • moderat (<i>moderate</i>): Beschwerden in einem Ausmaß, das die Alltagsaktivitäten beeinträchtigt; • schwer (<i>severe</i>): Verhinderung von Alltagsaktivitäten. - als schwerwiegend wurde ein unerwünschtes Ereignis klassifiziert, das • zum Tode führte; • unmittelbar lebensbedrohend war; • zu einer bleibenden oder schwerwiegenden Behinderung/Invalidität führte; • eine kongenitale Anomalie oder einen Geburtsfehler nach sich zog; • eine Hospitalisierung oder deren Verlängerung erforderlich machte; • anderweitig als medizinisch bedeutsam betrachtet wurde, d. h. den Patienten gefährdete oder medizinische oder chirurgische Maßnahmen zur Vermeidung eines der oben genannten Vorfälle erforderlich machte. <u>Explorative Zielkriterien</u> 1. Hämatologische Parameter (einschließlich Erythrozyten, Haptoglobin usw.), Bilirubin-Wert, transfundierte EK-Einheiten sowie Anzeichen und Symptome der PNH, erhoben im Zeitraum von Tag 1 bis Tag 168 (Behandlungsvergleich über den Mittelwert der Schätzer für die Visiten zwischen Tag 126 und Tag 168) 2. Veränderung der Scores patientenberichteter Zielgrößen (PGI-S [Patient Global Impression of Severity], EORTC QLQ-C30 [European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Core 30] und EQ-5D-5L [European Quality of Life-5 Dimensions]), erhoben im Zeitraum von Tag 1 bis Tag 168 (Behandlungsvergleich über den Mittelwert der Schätzer für die Visiten zwischen Tag 126 und Tag 168)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		3. Anteil der C3d-positiven Erythrozyten, erhoben im Zeitraum von Tag 1 bis Tag 168 4. Typ-I-, Typ-II- und Typ-III-Zellen sowie PNH-Klongröße (bezogen auf Erythrozyten und Granulozyten/Monozyten), erhoben im Zeitraum von Tag 1 bis Tag 168 5. Pharmakokinetik und Bestimmung der Konzentration von ungebundenem Iptacopan 6. Hospitalisierung, Re-Hospitalisierung und Vorstellung in der Notaufnahme im Zeitraum von Tag 1 bis Tag 168 7. Semistrukturierte Patienten-Interviews zur Untersuchung der von den Patienten empfundenen Symptome, insbesondere Fatigue Zielkriterien für die Extensionsphase <u>Primäre Zielkriterien</u> 1. Sicherheitsparameter - Erfassung von UE, SUE, Laborparametern, Vitalzeichen usw. 2. Wirksamkeitsendpunkte - Hämatologische Ansprechparameter - Transfusionsvermeidung - Durchbruchhämolyse - FACIT-Fatigue-Score - MAVES Erhebungszeitpunkte Hämatologische Untersuchungen erfolgten beim Screening, während der randomisierten Studienphase an Tag 1, Tag 7, Tag 14, Tag 28, Tag 42, Tag 56, Tag 84, Tag 112, Tag 126, Tag 140, Tag 154 und Tag 168 sowie während der Extensionsphase an Tag 175 (nur für Patienten des Vergleichsarms), Tag 196, Tag 224, Tag 252, Tag 280, Tag 308 und Tag 336. Hinsichtlich der Transfusion von Erythrozytenkonzentraten sowie des Auftretens einer Durchbruchhämolyse bzw. von MAVE wurden die Patienten kontinuierlich während der randomisierten Studienphase sowie der Extensionsphase überwacht. Patientenberichtete Zielgrößen wurden beim Screening, während der randomisierten Studienphase an Tag 1, Tag 7 (nur FACIT-Fatigue und PGI-S), Tag 14, Tag 42, Tag 84, Tag 126, Tag 140, Tag 154 und Tag 168 sowie während der Extensionsphase an Tag 196, Tag 224, Tag 252, Tag 280, Tag 308 und Tag 336 erhoben. Die Erhebung unerwünschter Ereignisse erfolgte kontinuierlich während der randomisierten Studienphase sowie der Extensionsphase. Bei Patienten, die die Therapie mit Iptacopan vorzeitig beendeten, wurden unerwünschte Ereignisse bis zu

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		7 Tage nach der letzten Dosis bzw. bis zur EOS (End of Study)-Visite an Tag 336 erhoben (je nachdem, was früher eintrat). Auch bei vorzeitigem Abbruch der Behandlung sollten weiterhin alle bis zum Ende der jeweiligen Studienphase vorgesehenen Visiten absolviert werden. Eine Übersicht über die Erhebungszeitpunkte findet sich in Tabelle 4-87.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Die primären und sekundären Zielkriterien wurden nach Studienbeginn nicht geändert. Mit Amendment 1 des Studienprotokolls wurde eine Substudie ergänzt, in der die klinische Relevanz von Effekten auf patientenberichtete Zielgrößen (insbesondere den FACIT-Fatigue) mit Hilfe von Patienten-Interviews untersucht werden sollte. Die Untersuchung des von den Patienten empfundenen Behandlungseffekts durch semistrukturierte Patienten-Interviews wurde im Rahmen des Amendments als explorativer Endpunkt ergänzt.
7	Fallzahl	Geplante Rekrutierungszahl: 91 Zahl der tatsächlich rekrutierten Patienten: 97
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahl wurde in Bezug auf die beiden primären Endpunkte „Anteil der Patienten mit Hb-Erhöhung um ≥ 2 g/dl bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung“ und „Anteil der Patienten mit Hb-Erhöhung auf ≥ 12 g/dl bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung“ bestimmt. Die Berechnung erfolgte auf Basis des exakten Fisher-Tests, wobei das einseitige Signifikanzniveau von 0,025 gleichmäßig auf beide Endpunkte aufgeteilt wurde. Unter der Annahme, dass 50 % der Patienten im Iptacopan-Arm und 16 % der Patienten im Vergleichsarm eine Erhöhung des Hb-Wertes um ≥ 2 g/dl bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung erreichen würden, ergab eine Fallzahl von 56 Patienten im Iptacopan-Arm und 35 Patienten im Vergleichsarm bei einem einseitigen Signifikanzniveau von 0,0125 eine Power von 83,2 % zum Nachweis eines Behandlungsunterschieds zwischen den Studienarmen. Für den Endpunkt „Anteil der Patienten mit Hb-Erhöhung auf ≥ 12 g/dl bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung“ ergab sich unter Annahme eines Responderanteils von 35 % im Iptacopan-Arm und 5 % im Vergleichsarm bei dieser Fallzahl eine Power von 89,1 % zum Nachweis eines Gruppenunterschieds zum einseitigen Signifikanzniveau von 0,0125. Die Power für den simultanen Test der beiden primären Endpunkte kann nicht exakt bestimmt werden, wird aber unter den oben beschriebenen Annahmen (Bonferroni-Korrektur) auf ca. 95 % geschätzt.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es waren keine formellen Zwischenanalysen geplant.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte mit Hilfe eines IRT (Interactive Response Technology)-Systems. Die Randomisierungsliste wurde durch den IRT-Anbieter über ein validiertes automatisches System erstellt.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Randomisierung erfolgte im Verhältnis 8:5 und war stratifiziert nach dem vorherigen Anti-C5-Antikörper (Eculizumab vs. Ravulizumab) sowie der Transfusionshistorie in den letzten 6 Monaten vor Randomisierung (Transfusion erhalten vs. keine Transfusion erhalten).
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	Mit Hilfe des IRT-Systems wurde jedem Patienten eine Randomisierungsnummer zugeteilt, durch die der Patient einem der beiden Studienarme zugewiesen wurde. Die Behandlungsfolge war dabei weder für das Studienpersonal noch für den Patienten vorherzusehen.
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 mit Hilfe eines IRT-Systems. Nach Überprüfung aller Ein- und Ausschlusskriterien kontaktierte das Studienpersonal des Zentrums das IRT-System, das dem Patienten eine Randomisierungsnummer zuwies, welche wiederum einem der beiden Behandlungsarme zugeordnet war. Die Behandlungsfolge war dabei weder für das Studienpersonal noch für den Patienten vorherzusehen.
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?	Da es sich um eine offene Studie handelt, war sowohl Patienten als auch Prüfarzten die Zuteilung der Studienmedikation bekannt.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Relevante Analysepopulationen^b 1. FAS (Full Analysis Set)-Analysepopulation - Enthält alle randomisierten Patienten und wurde für die Wirksamkeitsanalysen verwendet. - Die Auswertung erfolgte entsprechend dem ITT-Prinzip. 2. Safety-Analysepopulation - Enthält alle Patienten, die mindestens eine Dosis der vorgesehenen Studienmedikation erhalten hatten, und wurde für die Sicherheitsanalysen verwendet.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- Die Auswertung erfolgte entsprechend der tatsächlich erhaltenen Studienmedikation. Erhielt der Patient versehentlich mindestens eine Dosis der Studienmedikation aus beiden Behandlungsarmen, wurde er in dem durch die Randomisierung zugewiesenen Behandlungsarm ausgewertet. Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien 1. Anteil der Patienten mit Hb-Erhöhung um ≥ 2 g/dl bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung - Da im Vergleichsarm kein Patient ein Ansprechen erreichte, erfolgte die Auswertung mit Hilfe eines logistischen Regressionsmodells unter Verwendung der Firth' Penalized Maximum Likelihood-Methode mit Behandlung, den Stratifizierungsfaktoren (vorheriger Anti-C5-Antikörper, Transfusionshistorie in den letzten 6 Monaten vor Randomisierung), Geschlecht, Alter (dichotomisiert mit dem Schwellenwert ≥ 45 Jahre) und Hb-Wert zu Baseline (dichotomisiert mit dem Schwellenwert ≥ 9 g/dl) als Kovariaten. - Geschätzte marginale Responderanteile, Relatives Risiko, Odds Ratio und Risikodifferenz sowie p-Wert aus dem logistischen Regressionsmodell. - Berechnung der 95 %-Konfidenzintervalle für die marginalen Responderanteile, Relatives Risiko und Risikodifferenz als 2,5tes und 97,5tes Perzentil durch 1000 Bootstrap-Stichproben. - Fehlende Hb-Werte wurden mit Hilfe multipler Imputation basierend auf Pattern-Mixture-Modellen ersetzt. Für Patienten im Iptacopan-Arm, die nach Abbruch der Behandlung vorzeitig aus dem Follow-up ausschieden und zuvor keine Transfusion erhalten hatten, wurden fehlende Werte über eine Copy-Reference-Methode basierend auf Daten der Verteilungen von Patienten aus dem Vergleichsarm imputiert, da das Ansprechen auf die Anti-C5-Behandlung als ähnlich zu den Werten vor der Iptacopan-Behandlung angesehen werden kann. Fehlende Werte von Patienten im Vergleichsarm, die nach Abbruch der Behandlung vorzeitig aus dem Follow-up ausschieden, sowie intermittierend fehlende Werte in beiden Studienarmen, die vermutlich nicht im Zusammenhang mit dem Ansprechen oder der Compliance standen, wurden unter der Missing-at-Random-Annahme ersetzt. Ergab die Imputation einen Hb-Wert von ≤ 9 g/dl, wurde standardmäßig von der Verabreichung einer EK-Transfusion ausgegangen und die Patienten wurden als Non-Responder gezählt. - Behandlung interkurrenter Ereignisse (Behandlungsabbruch, Durchbruchhämolyse bzw. MAVE) gemäß „Treatment Policy“-Strategie, d. h. auch Daten, die nach Auftreten dieser Ereignisse erhoben wurden, gingen in die Analyse ein bzw. wurden bei Fehlen entsprechend imputiert (siehe oben). Eine EK-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Transfusion stellt für den vorliegenden Endpunkt kein interkurrentes Ereignis dar, da das Ereignis bereits bei der Endpunkt-Definition berücksichtigt wird (Patienten mit Transfusion von EK-Konzentraten wurden gemäß der Definition des Endpunktes als Non-Responder gewertet). 2. Anteil der Patienten mit Hb-Erhöhung auf ≥ 12 g/dl bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung - Auswertung analog zum koprimären Endpunkt. 3. Anteil der Patienten mit Transfusionsvermeidung zwischen Tag 14 und Tag 168 - Berechnung von Odds Ratio und p-Wert mit Hilfe einer bedingten logistischen Regression, d. h. bedingt auf die 4 Strata resultierend aus den beiden Stratifizierungsfaktoren (vorheriger Anti-C5-Antikörper, Transfusionshistorie in den letzten 6 Monaten vor Randomisierung), mit Behandlung, Geschlecht, Alter (dichotomisiert mit dem Schwellenwert ≥ 45 Jahre) und Hb-Wert zu Baseline (dichotomisiert mit dem Schwellenwert ≥ 9 g/dl) als Kovariaten. - Geschätzte marginale Responderanteile sowie Relatives Risiko und Risikodifferenz aus einem logistischen Regressionsmodell mit Behandlung, den Stratifizierungsfaktoren, Geschlecht, Alter (dichotomisiert mit dem Schwellenwert ≥ 45 Jahre) und Hb-Wert zu Baseline (dichotomisiert mit dem Schwellenwert ≥ 9 g/dl) als Kovariaten. - Berechnung der 95 %-Konfidenzintervalle für die marginalen Responderanteile, Relatives Risiko und Risikodifferenz als 2,5tes und 97,5tes Perzentil durch 1000 Bootstrap-Stichproben. - Ersetzung fehlender Hb-Werte analog zur Vorgehensweise bei den primären Endpunkten. - Behandlung interkurrenter Ereignisse (Behandlungsabbruch, Durchbruchhämolyse bzw. MAVE) gemäß „Treatment Policy“-Strategie, d. h. auch Daten, die nach Auftreten dieser Ereignisse erhoben wurden, gingen in die Analyse ein bzw. wurden bei Fehlen entsprechend imputiert (siehe oben). Eine EK-Transfusion stellt für den vorliegenden Endpunkt kein interkurrentes Ereignis dar, da das Ereignis bereits bei der Endpunkt-Definition berücksichtigt wird (Patienten mit Transfusion von EK-Konzentraten wurden gemäß der Definition des Endpunktes als Non-Responder gewertet). 4. Veränderung des Hb-Werts zwischen Baseline und Ende der randomisierten Studienphase - Analyse der Änderung gegenüber Baseline mittels eines gemischten Modells mit Messwiederholungen (mixed model with repeated measures, MMRM) mit den Stratifizierungsfaktoren (vorheriger Anti-C5-Antikörper, Transfusionshistorie in den letzten 6 Monaten vor Randomisierung), dem Alter

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		(dichotomisiert mit dem Schwellenwert ≥ 45 Jahre), dem Geschlecht, der Visite, der Behandlung und dem Baseline-Wert als feste Effekte sowie den Interaktionstermen Visite*Behandlung und Visite*Baseline-Wert (Verwendung einer unstrukturierten Kovarianzmatrix). - Behandlungsvergleich über den Mittelwert der Schätzer für die Visiten zwischen Tag 126 und Tag 168. - Hb-Werte bis 30 Tage nach einer EK-Transfusion blieben unberücksichtigt und wurden basierend auf der Missing-at-Random-Annahme (bzw. bei einem Abbruch der Studie im Iptacopan-Arm ab dem Zeitpunkt des Behandlungsabbruchs basierend auf einer Copy-Reference-Methode) imputiert („Hypothetical“-Strategie). Fehlende Hb-Werte wurden analog zur Vorgehensweise bei den primären Endpunkten imputiert. - Behandlung anderer interkurrenter Ereignisse (Behandlungsabbruch, Durchbruchhämolyse bzw. MAVE) gemäß „Treatment Policy“-Strategie, d. h. auch Daten, die nach Auftreten dieser Ereignisse erhoben wurden, gingen in die Analyse ein bzw. wurden entsprechend imputiert (siehe oben). 5. Veränderung des FACIT-Fatigue-Scores zwischen Baseline und Ende der randomisierten Studienphase - Analyse der Änderung gegenüber Baseline mit Hilfe eines MMRM mit den Stratifizierungsfaktoren (vorheriger Anti-C5-Antikörper, Transfusionshistorie in den letzten 6 Monaten vor Randomisierung), dem Alter (dichotomisiert mit dem Schwellenwert ≥ 45 Jahre), dem Geschlecht, der Visite, der Behandlung und dem Baseline-Wert als feste Effekte sowie den Interaktionstermen Visite*Behandlung und Visite*Baseline-Wert (Verwendung einer unstrukturierten Kovarianzmatrix). - Behandlungsvergleich über den Mittelwert der Schätzer für die Visiten zwischen Tag 126 und Tag 168. - Ersetzung fehlender Werte mittels multipler Imputation analog zur Vorgehensweise bei den primären Endpunkten, d. h. bei intermittierend fehlenden Werten in beiden Studienarmen sowie bei Abbruch der Studie im Vergleichsarm unter der Missing-at-Random-Annahme und bei Abbruch der Studie im Iptacopan-Arm basierend auf einer Copy-Reference-Methode. - Behandlung interkurrenter Ereignisse (Behandlungsabbruch, Durchbruchhämolyse, MAVE bzw. EK-Transfusion) gemäß „Treatment Policy“-Strategie, d. h. auch Daten, die nach Auftreten dieser Ereignisse erhoben wurden, gingen in die Analyse ein bzw. wurden bei Fehlen entsprechend imputiert (siehe oben). 6. Veränderung der Retikulozytenzahl zwischen Baseline und Ende der randomisierten Studienphase - Analyse der Änderung gegenüber Baseline mit Hilfe eines MMRM mit den Stratifizierungsfaktoren

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		(vorheriger Anti-C5-Antikörper, Transfusionshistorie in den letzten 6 Monaten vor Randomisierung), dem Alter (dichotomisiert mit dem Schwellenwert ≥ 45 Jahre), dem Geschlecht, der Visite, der Behandlung und dem Baseline-Wert als feste Effekte sowie den Interaktionstermen Visite*Behandlung und Visite*Baseline-Wert (Verwendung einer unstrukturierten Kovarianzmatrix). - Behandlungsvergleich über den Mittelwert der Schätzer für die Visiten zwischen Tag 126 und Tag 168. - Ersetzung fehlender Werte mittels multipler Imputation analog zur Vorgehensweise bei den primären Endpunkten, d. h. bei intermittierend fehlenden Werten in beiden Studienarmen sowie bei Abbruch der Studie im Vergleichsarm unter der Missing-at-Random-Annahme und bei Abbruch der Studie im Iptacopan-Arm basierend auf einer Copy-Reference-Methode. - Behandlung interkurrenter Ereignisse (Behandlungsabbruch, Durchbruchhämolyse, MAVE bzw. EK-Transfusion) gemäß „Treatment Policy“-Strategie, d. h. auch Daten, die nach Auftreten dieser Ereignisse erhoben wurden, gingen in die Analyse ein bzw. wurden bei Fehlen entsprechend imputiert (siehe oben). 7. Veränderung des LDH-Werts zwischen Baseline und Ende der randomisierten Studienphase - Analyse der prozentualen Veränderung gegenüber Baseline basierend auf dem log-transformierten Verhältnis gegenüber Baseline mittels eines MMRM mit den Stratifizierungsfaktoren (vorheriger Anti-C5-Antikörper, Transfusionshistorie in den letzten 6 Monaten vor Randomisierung), dem Alter (dichotomisiert mit dem Schwellenwert ≥ 45 Jahre), dem Geschlecht, der Visite, der Behandlung und dem log-transformierten Baseline-Wert als feste Effekte sowie den Interaktionstermen Visite*Behandlung und Visite*log-transformierter Baseline-Wert (Verwendung einer unstrukturierten Kovarianzmatrix). - Behandlungsvergleich über den Mittelwert der Schätzer für die Visiten zwischen Tag 126 und Tag 168. - Ersetzung fehlender Werte mittels multipler Imputation analog zur Vorgehensweise bei den primären Endpunkten, d. h. bei intermittierend fehlenden Werten in beiden Studienarmen sowie bei Abbruch der Studie im Vergleichsarm unter der Missing-at-Random-Annahme und bei Abbruch der Studie im Iptacopan-Arm basierend auf einer Copy-Reference-Methode. - Behandlung interkurrenter Ereignisse (Behandlungsabbruch, Durchbruchhämolyse, MAVE bzw. EK-Transfusion) gemäß „Treatment Policy“-Strategie, d. h. auch Daten, die nach Auftreten dieser Ereignisse erhoben wurden, gingen in die Analyse ein bzw. wurden bei Fehlen entsprechend imputiert (siehe oben). 8. Durchbruchhämolyse-Rate im Zeitraum von Tag 1 bis Tag 168

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- Auswertung mit Hilfe eines Negativ-Binomial-Regressionsmodells mit der logarithmierten Beobachtungszeit als Offset-Variable und der Behandlung, den Stratifizierungsfaktoren (vorheriger Anti-C5-Antikörper, Transfusionshistorie in den letzten 6 Monaten vor Randomisierung), Geschlecht, Alter (dichotomisiert mit dem Schwellenwert ≥ 45 Jahre) und Hb-Wert zu Baseline (dichotomisiert mit dem Schwellenwert ≥ 9 g/dl) als Kovariaten. - Jährliche Raten und Ratenverhältnis einschließlich 95 %-Konfidenzintervalle sowie p-Wert aus dem Negativ-Binomial-Regressionsmodell. - Behandlung interkurrenter Ereignisse (Behandlungsabbruch, MAVE bzw. EK-Transfusion) gemäß „Treatment Policy“-Strategie, d. h. auch Daten, die nach Auftreten dieser Ereignisse erhoben wurden, gingen in die Analyse ein. 9. Rate an MAVE im Zeitraum von Tag 1 bis Tag 168 - Auswertung mit Hilfe eines Poisson-Regressionsmodells mit der logarithmierten Beobachtungszeit als Offset-Variable und der Behandlung als Faktor. - Jährliche Raten und Ratenverhältnis einschließlich 95 %-Konfidenzintervalle sowie p-Wert aus dem Poisson-Regressionsmodell. - Behandlung interkurrenter Ereignisse (Behandlungsabbruch, Durchbruchhämolyse bzw. EK-Transfusion) gemäß „Treatment Policy“-Strategie, d. h. auch Daten, die nach Auftreten dieser Ereignisse erhoben wurden, gingen in die Analyse ein. 10. Sicherheit und Verträglichkeit - Zusammenfassung der Daten mittels deskriptiver Statistik. - Schätzung der Risikodifferenzen und Berechnung der zugehörigen 95 %-Konfidenzintervalle nach der Methode von Agresti und Caffo (133).
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen Für die beiden koprimären Endpunkte wurden a priori geplante Subgruppenanalysen zu den folgenden Subgruppenmerkmalen dargestellt: - Zeit seit der Diagnose (< 5 Jahre vs. ≥ 5 Jahre); - Alter (< 45 Jahre vs. ≥ 45 Jahre) - Geschlecht (männlich vs. weiblich) - Hb-Wert zu Baseline (< 9 g/dl vs. ≥ 9 g/dl) - Vorgeschichte von MAVE vor dem Screening (ja vs. nein) - Vorheriger Anti-C5-Antikörper in den letzten 6 Monaten vor Randomisierung (Eculizumab vs. Ravulizumab); - Transfusion in den letzten 6 Monaten vor Randomisierung (ja vs. nein); - Zahl der Transfusionen in den letzten 6 Monaten vor Randomisierung (< 2 vs. ≥ 2);

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- LDH-Wert zu Baseline ($\leq 1,5 \times \text{ULN}$ vs. $> 1,5 \times \text{ULN}$); - Dauer der Vorbehandlung mit einem Anti-C5-Antikörper (< 12 Monate vs. ≥ 12 Monate). Sensitivitätsanalysen Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse wurden die folgenden a priori geplanten Sensitivitätsanalysen durchgeführt: - Tipping Point-Analyse für die beiden primären Endpunkte zur Evaluation des Einflusses fehlender Werte. - Auswertung der beiden primären Endpunkte unter Berücksichtigung der lokalen Labordaten für Visiten, für die kein zentral erhobener Hb-Wert vorlag. - Auswertung der sekundären Endpunkte „Veränderung des Hb-Werts zwischen Baseline und Ende der randomisierten Studienphase“, „Veränderung der Retikulozytenzahl zwischen Baseline und Ende der randomisierten Studienphase“ und „Veränderung des LDH-Werts zwischen Baseline und Ende der randomisierten Studienphase“ unter Berücksichtigung der lokalen Laborwerte für Visiten, für die die entsprechenden zentral erhobenen Laborwerte nicht vorlag. Ergänzende bzw. supportive Analysen Die folgenden a priori geplanten ergänzenden bzw. supportiven Analysen wurden durchgeführt: - Auswertung der beiden primären Endpunkte unter Berücksichtigung von Patienten, die ein Notfallmedikament (z. B. zur Behandlung schwerwiegender Komplikationen wie z. B. einer Thrombose oder Durchbruchhämolyse) erhielten, als Non-Responder. Da dies bei keinem Patienten in der randomisierten Phase auftrat, waren diese Ergebnisse identisch zur primären Analyse. - Auswertung der beiden primären Endpunkte mit Hilfe eines logistischen Regressionsmodells unter Verwendung der Firth' Penalized Maximum Likelihood-Methode; Da im Vergleichsarm für beide Endpunkte kein Patient ein Ansprechen erreichte, konvergierte das ursprünglich vorgesehene bedingte logistische Regressionsmodell nicht, weshalb gemäß der Planung im Studienprotokoll die genannte Sensitivitätsanalyse für die primäre Auswertung der beiden Endpunkte herangezogen wurde. - Auswertung der beiden primären Endpunkte über einen Vergleich der Responderanteile mit Hilfe eines stratifizierten Cochran-Mantel-Haenszel-Tests. - Bei der Auswertung der Veränderung des Hb-Werts gegenüber Baseline wurde das interkurrente Ereignis „EK-Transfusion“ gemäß einer „Treatment Policy“-Strategie behandelt, d. h. auch Hb-Werte nach Erhalt einer EK-Transfusion gingen in die Analyse ein. - Bei der Auswertung der Veränderung gegenüber Baseline für den FACIT-Fatigue-Score, die Retikulozytenzahl sowie den LDH-Wert wurde das interkurrente Ereignis „EK-Transfusion“ gemäß einer „Hypothetical“-Strategie

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		behandelt, d. h. die jeweiligen Werte bis 30 Tage nach Erhalt einer EK-Transfusion blieben unberücksichtigt und wurden basierend auf der Missing-at-Random-Annahme (bzw. bei einem Abbruch der Studie im Iptacopan-Arm ab dem Zeitpunkt des Abbruchs basierend auf einer Copy-Reference-Methode) imputiert. Adjustierung für multiples Testen Zur Kontrolle der Typ-I-Fehlerrate erfolgte die simultane Auswertung der beiden primären Endpunkte mit Hilfe einer gewichteten Permutationsmethode. Bei erfolgreicher Ablehnung mindestens einer der mit den koprimären Endpunkten assoziierten Nullhypothesen, wurde zur Auswertung der sekundären Endpunkte eine Prozedur für multiples Testen basierend auf einem gewichteten Simes-Test verwendet, wobei den in verschiedene Ebenen gruppierten sekundären Endpunkte vorab festgelegte Gewichte zugewiesen wurden.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Anzahl der randomisierten Patienten - Iptacopan: N = 62 - Anti-C5-Antikörper: N = 35 b) Anzahl der tatsächlich behandelten Patienten: - Iptacopan: N = 62 - Anti-C5-Antikörper: N = 35 c) Anzahl der bei der Analyse der primären Zielkriterien berücksichtigten Patienten: - Iptacopan: N = 62 - Anti-C5-Antikörper: N = 35
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Der 1. Datenschnitt fand gemäß Planung im Studienprotokoll am 26. September 2022 statt, nachdem alle Patienten die Tag 168-Visite am Ende der randomisierten Studienphase absolviert hatten. Der finale 2. Datenschnitt fand protokollgemäß am 6. März 2023 statt, nachdem alle Patienten die Tag 336-Visite am Ende der Extensionsphase nach 48 Wochen absolviert bzw. die Teilnahme an der Studie vorzeitig beendet hatten. Im Folgenden werden Stand von Behandlung und Beobachtung in der jeweiligen Studienphase zum Zeitpunkt der beiden Datenschnitte dargestellt. Da Behandlung und Beobachtung in der randomisierten Studienphase bereits beim Zeitpunkt des 1. Datenschnitts abgeschlossen waren, werden Angaben zur randomisierten Studienphase ausschließlich für den 1. Datenschnitt dargestellt.

		1. Datenschnitt (26. September 2022) <u>Randomisierte Studienphase:</u> <i>Iptacopan-Arm (N = 62):</i> Behandlung mit Iptacopan Behandelt: n = 62 Behandlung abgeschlossen: n = 61 Behandlung abgebrochen: n = 1 Grund für Abbruch der Behandlung: - Schwangerschaft: n = 1 Beobachtung Studienphase abgeschlossen: n = 62 Studienphase abgebrochen: n = 0 <i>Anti-C5-Antikörper-Arm (N = 35):</i> Behandlung mit Eculizumab bzw. Ravulizumab Behandelt: n = 35 Behandlung abgeschlossen: n = 35 Behandlung abgebrochen: n = 0 Beobachtung Studienphase abgeschlossen: n = 35 Studienphase abgebrochen: n = 0 <u>Extensionsphase:</u> <i>Iptacopan-Arm:</i> Behandlung mit Iptacopan Behandelt: n = 61 Behandlung laufend: n = 28 Behandlung abgeschlossen: n = 32 Behandlung abgebrochen: n = 1 Grund für Abbruch der Behandlung: - Schwangerschaft: n = 1 Beobachtung Extensionsphase abgeschlossen: n = 33 Extensionsphase abgebrochen: n = 0 <i>Anti-C5-Antikörper-Arm:</i> Behandlung mit Iptacopan Behandelt: n = 33 Behandlung laufend: n = 14 Behandlung abgeschlossen: n = 19 Behandlung abgebrochen: n = 0 Beobachtung Extensionsphase abgeschlossen: n = 19 Extensionsphase abgebrochen: n = 0 2. Datenschnitt (6. März 2023) <u>Extensionsphase:</u>
--	--	---

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<i>Iptacopan-Arm:</i> Behandlung mit Iptacopan Behandelt: n = 61 Behandlung abgeschlossen: n = 60 Behandlung abgebrochen: n = 1 Grund für Abbruch der Behandlung: - Schwangerschaft: n = 1 Beobachtung Extensionsphase abgeschlossen: n = 61 Extensionsphase abgebrochen: n = 0 <i>Anti-C5-Antikörper-Arm:</i> Behandlung mit Iptacopan Behandelt: n = 34 Behandlung abgeschlossen: n = 34 Behandlung abgebrochen: n = 0 Beobachtung Extensionsphase abgeschlossen: n = 34 Extensionsphase abgebrochen: n = 0
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Der erste Patient wurde am 25. Januar 2021 in die Studie aufgenommen. Der Zeitraum der Randomisierung war zwischen Februar 2021 und März 2022. Der 1. Datenschnitt erfolgte am 26. September 2022. Der finale 2. Datenschnitt erfolgte am 6. März 2023.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde protokollgemäß am 6. März 2023 beendet, nachdem alle Patienten die Tag 336-Visite absolviert bzw. die Teilnahme an der Studie vorzeitig beendet hatten.
^a nach CONSORT 2010. ^b Dargestellt sind ausschließlich Analysepopulationen mit Relevanz für einen statistischen Vergleich zwischen den Behandlungsarmen in der randomisierten Studienphase.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

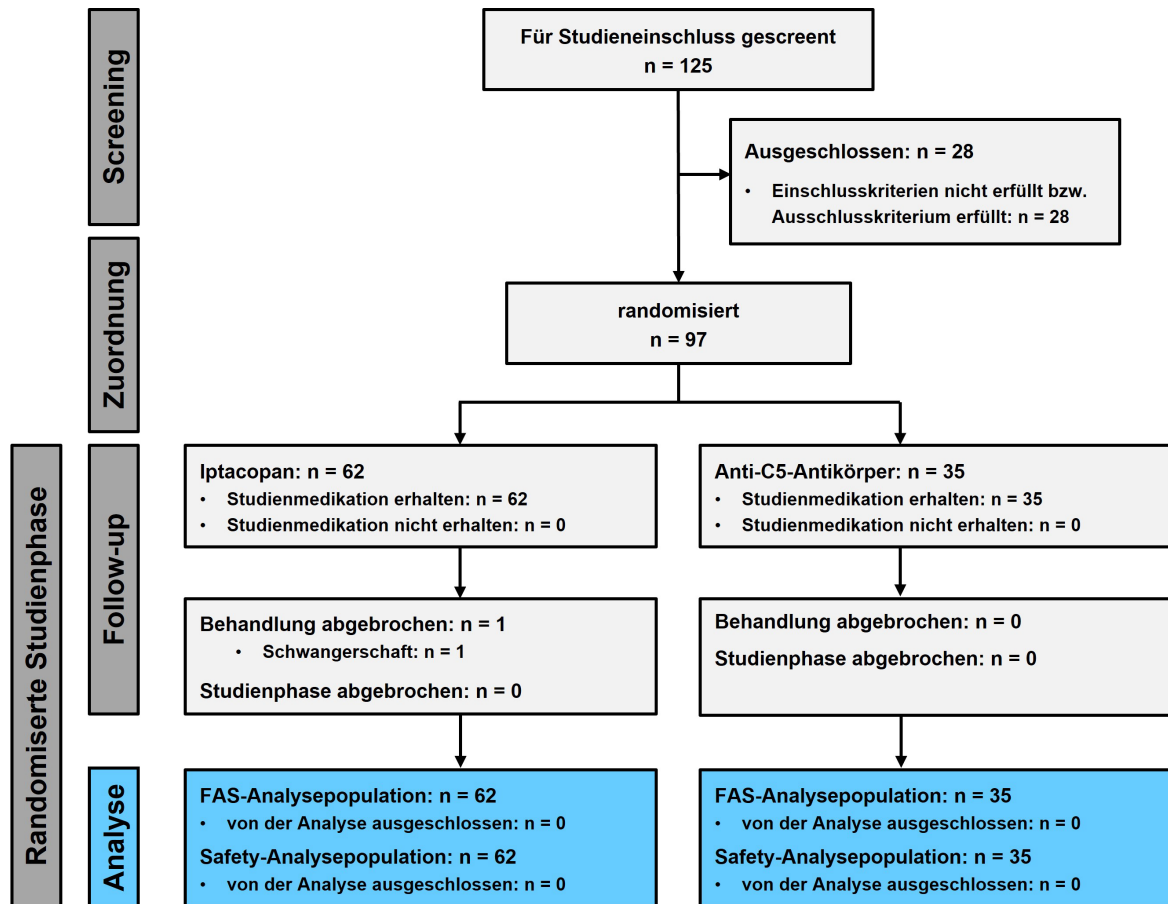


Abbildung 29 (Anhang): Flow-Chart zum Patientenfluss in der Studie APPLY-PNH (1. Datenschnitt vom 26. September 2022)

Beim 1. Datenschnitt vom 26. September 2022 wurden ausschließlich die Ergebnisse der randomisierten Studienphase ausgewertet (blau markiert).

Abkürzungen: FAS, Full Analysis Set; PNH, paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie.

Quelle: APPLY-PNH CSR 2023 Tabelle 14.1-1.1, Tabelle 14.1-1.2, Tabelle 14.1-2.1

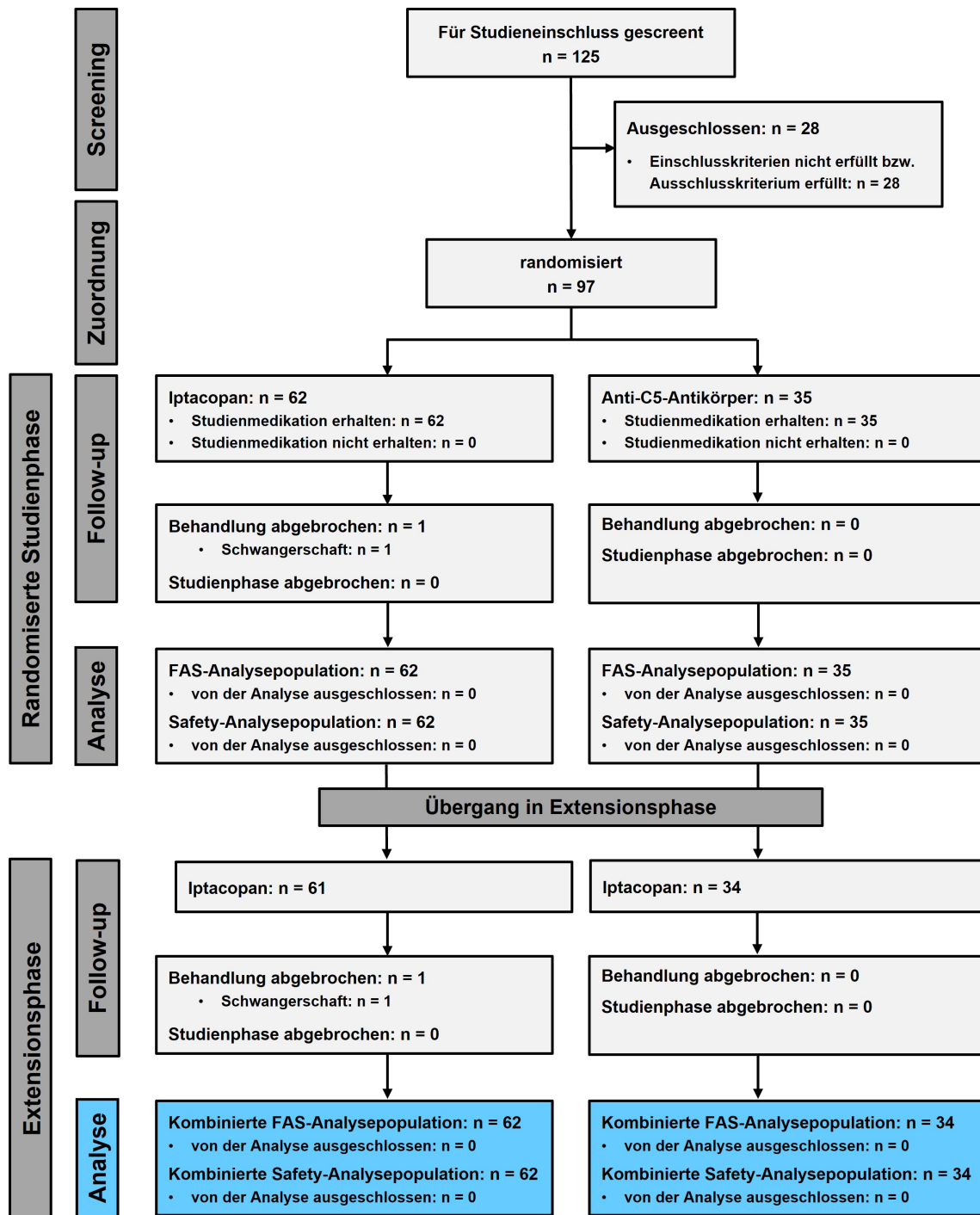


Abbildung 30 (Anhang): Flow-Chart zum Patientenfluss in der Studie APPLY-PNH (2. Datenschnitt vom 6. März 2023)

Beim 2. Datenschnitt vom 6. März 2023 wurden die Ergebnisse der Extensionsphase ausgewertet (blau markiert). Die Auswertungen für die Wirksamkeitsendpunkte basieren dabei auf der kombinierten FAS-Analysepopulation (alle Patienten, die in den Iptacopan-Arm randomisiert wurden, sowie alle Patienten, die in den Anti-C5-Antikörper-Arm randomisiert wurden und in der Extensionsphase Iptacopan erhielten). Die Auswertungen zur Verträglichkeit basieren auf der kombinierten Safety-Analysepopulation (alle Patienten, die in der randomisierten Studienphase oder in der Extensionsphase mindestens eine Dosis Iptacopan erhielten).

Abkürzungen: FAS, Full Analysis Set; PNH, paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie.

Quelle: APPLY-PNH CSR 2023 Tabelle 14.1-1.2, Tabelle 14.1-2.1; APPLY-PNH CSR 2024 Tabelle 14.1-1.5, Tabelle 14.1-2.2

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

Tabelle 4-87 (Anhang): Erhebungszeitpunkte in der Studie APPLY-PNH

Studienphase	Screening	Randomisierte Studienphase												Extensionsphase						
Tag	-56 bis -1	1	7	14	28	42	56	84	112	126	140	154	168	175 ^a	196	224	252	280	308	336/EOS
Woche	-8 bis -1	1	1	2	4	6	8	12	16	18	20	22	24	25	28	32	36	40	44	48
Hämatologie	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Transfusion von Erythrozytenkonzentraten	kontinuierlich													kontinuierlich						
Durchbruchhämolyse	kontinuierlich													kontinuierlich						
MAVE	kontinuierlich													kontinuierlich						
Patientenberichtete Zielgrößen	x	x	x ^b	x		x		x		x	x	x	x		x	x	x	x	x	x
Unerwünschte Ereignisse	kontinuierlich													kontinuierlich						
Es sind nur die Erhebungszeitpunkte der für die Nutzenbewertung relevanten Variablen dargestellt.																				
^a nur bei Patienten im Vergleichsarm, die an der Extensionsphase teilnahmen																				
^b nur FACIT-Fatigue und PGI-S																				
Abkürzungen: EOS, End of Study; FACIT, Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; MAVE, Major Adverse Vascular Event; PGI-S, Patient Global Impression of Severity																				

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-88 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie APPLY-PNH

Studie: APPLY-PNH

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Novartis Pharma GmbH. CLNP023C12302: A randomized, multicenter, active-comparator controlled, open-label trial to evaluate efficacy and safety of oral, twice daily LNP023 in adult patients with PNH and residual anemia, despite treatment with an intravenous anti-C5 antibody. Amended Clinical Trial Protocol. Version 02. 2021.	(16)
Novartis Pharma GmbH. CLNP023C12302: A randomized, multicenter, active-comparator controlled, open-label trial to evaluate efficacy and safety of oral, twice daily LNP023 in adult patients with PNH and residual anemia, despite treatment with an intravenous anti-C5 antibody. Statistical Analysis Plan (SAP). Amendment 3. 2022	(90)
Novartis Pharma GmbH. CLNP023C12302: A randomized, multicenter, active-comparator controlled, open-label trial to evaluate efficacy and safety of oral, twice daily LNP023 in adult patients with PNH and residual anemia, despite treatment with an intravenous anti-C5 antibody. Clinical Study Report (Primary endpoint analysis). Version 1.0. 2023.	(17)
Novartis Pharma GmbH. Patient Reported Outcomes. Studies CLNP023C12302 and CLNP023C12301. Statistical Analysis Plan (SAP). Amendment 2. 2022.	(48)
Novartis Pharma GmbH. CLNP023C12302: A randomized, multicenter, active-comparator controlled, open-label trial to evaluate efficacy and safety of oral, twice daily LNP023 in adult patients with PNH and residual anemia, despite treatment with an intravenous anti-C5 antibody. Exploratory Patient-reported Outcomes report. Version 1.0. 2023.	(49)

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**

Patient:

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie (16). Das offene Studiendesign wurde aufgrund der unterschiedlichen Verabreichungsformen und -schemata gewählt.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie (16). Das offene Studiendesign wurde aufgrund der unterschiedlichen Verabreichungsformen und -schemata gewählt.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Von einem relevanten Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist nicht auszugehen, da eine adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz vorlag, die Gruppenzuteilung verdeckt mit Hilfe eines IRT-Systems erfolgte und es weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte gab. Aufgrund der unterschiedlichen Verabreichungsformen und -schemata der eingesetzten Wirkstoffe wurde ein offenes Studiendesign gewählt. Allerdings führt das offene Studiendesign – insofern die Geheimhaltung der Gruppenzuteilung wie im vorliegenden Fall gewährleistet ist – nicht grundsätzlich zur Herabstufung der Aussagesicherheit, sondern ist lediglich bei der endpunktspezifischen Bewertung subjektiv erfasster Zielgrößen zu berücksichtigen (119, 120).

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für die Studie APPLY-PNH daher als „niedrig“ eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Mortalität (Todesfälle)****1. Verblindung der Endpunkterheber**☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie (16). Das offene Studiendesign wurde aufgrund der unterschiedlichen Verabreichungsformen und -schemata gewählt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Daten erfolgte entsprechend dem ITT-Prinzip und es gab weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte. Aufgrund der unterschiedlichen Verabreichungsformen und -schemata der eingesetzten Wirkstoffe wurde ein offenes Studiendesign gewählt, das Verzerrungspotenzial durch die fehlende Verblindung ist jedoch als gering einzuschätzen, da die Erhebung der Gesamtmortalität unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren ist.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ deshalb als „niedrig“ eingestuft.

Endpunkt: Transfusionsvermeidung**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie (16). Das offene Studiendesign wurde aufgrund der unterschiedlichen Verabreichungsformen und -schemata gewählt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Daten erfolgte entsprechend dem ITT-Prinzip und es gab weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte. Aufgrund der unterschiedlichen Verabreichungsformen und -schemata der eingesetzten Wirkstoffe wurde ein offenes Studiendesign gewählt, das Verzerrungspotenzial durch die fehlende Verblindung ist jedoch als gering einzuschätzen, da Transfusionen nach im Studienprotokoll festgelegten, objektiven Transfusionskriterien verabreicht wurden (Hb-Wert sowie ggf. genau definierte Symptome). Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Transfusionsvermeidung“ deshalb als „niedrig“ eingestuft.

Endpunkt: Hb-Erhöhung bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie (16). Das offene Studiendesign wurde aufgrund der unterschiedlichen Verabreichungsformen und -schemata gewählt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Daten erfolgte entsprechend dem ITT-Prinzip und es gab weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte. Aufgrund der unterschiedlichen Verabreichungsformen und -schemata der eingesetzten Wirkstoffe wurde ein offenes Studiendesign gewählt, das Verzerrungspotenzial durch die fehlende Verblindung ist jedoch als gering einzuschätzen, da der Endpunkt mit Hilfe klar definierter, objektiver Kriterien erfasst wurde (Hb-Wert und genau definierte Transfusionskriterien).

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Hb-Erhöhung bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung“ deshalb als „niedrig“ eingestuft.

Endpunkt: Fatigue (FACIT-Fatigue)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie (16). Das offene Studiendesign wurde aufgrund der unterschiedlichen Verabreichungsformen und -schemata gewählt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ niedrig ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund des offenen Studiendesigns kann eine Verzerrung der Ergebnisse dieses subjektiv erhobenen Endpunkts nicht ausgeschlossen werden.

Weitere Faktoren, die zu einem erhöhten endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial führen würden, liegen nicht vor. Die Auswertung der Daten erfolgte entsprechend dem ITT-Prinzip und es gab weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte. Die Rücklaufquoten waren bis zum Ende der randomisierten Studienphase in beiden Studienarmen hoch. Der Anteil der Patienten, für die zu Baseline sowie mindestens einem Folgezeitpunkt eine Erhebung vorlag, betrug 100 % im Iptacopan-Arm bzw. 95,5 % im Vergleichsarm. Der Anteil fehlender Werte ist somit gering. Da das Fehlen von Werten überwiegend durch technische Probleme im Zusammenhang mit der Benutzung des elektronischen Erhebungssystems zurückzuführen war (49), kann für den Hauptteil fehlender Werte außerdem angenommen werden, dass ihr Fehlen zufällig ist. Von einer relevanten Verzerrung der Ergebnisse durch fehlende Werte ist – auch vor dem Hintergrund der Größe des beobachteten Effekts – somit nicht auszugehen.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Fatigue (FACIT-Fatigue)“ aufgrund des offenen Studiendesigns als „hoch“ eingestuft.

Endpunkt: Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie (16). Das offene Studiendesign wurde aufgrund der unterschiedlichen Verabreichungsformen und -schemata gewählt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**☐ niedrig ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund des offenen Studiendesigns kann eine Verzerrung der Ergebnisse dieses subjektiv erhobenen Endpunkts nicht ausgeschlossen werden.

Weitere Faktoren, die zu einem erhöhten endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial führen würden, liegen nicht vor. Die Auswertung der Daten erfolgte entsprechend dem ITT-Prinzip und es gab weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte. Die Rücklaufquoten waren bis zum Ende der randomisierten Studienphase in beiden Studienarmen hoch (Tabelle 4-42). Der Anteil der Patienten, für die zu Baseline sowie mindestens einem Folgezeitpunkt eine Erhebung vorlag, betrug 100 % im Iptacopan-Arm bzw. 95,5 % im Vergleichsarm. Der Anteil fehlender Werte ist somit gering. Da das Fehlen von Werten überwiegend durch technische Probleme im Zusammenhang mit der Benutzung des elektronischen Erhebungssystems zurückzuführen war (49), kann für den Hauptteil fehlender Werte außerdem angenommen werden, dass ihr Fehlen zufällig ist. Von einer relevanten Verzerrung der Ergebnisse durch fehlende Werte ist – auch vor dem Hintergrund der Größe der beobachteten Effekte – somit nicht auszugehen.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)“ aufgrund des offenen Studiendesigns als „hoch“ eingestuft.

Endpunkt: Fatigue (PGI-S)**1. Verblindung der Endpunkterheber**☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie (16). Das offene Studiendesign wurde aufgrund der unterschiedlichen Verabreichungsformen und -schemata gewählt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ niedrig ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund des offenen Studiendesigns kann eine Verzerrung der Ergebnisse dieses subjektiv erhobenen Endpunkts nicht ausgeschlossen werden.

Weitere Faktoren, die zu einem erhöhten endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial führen würden, liegen nicht vor. Die Auswertung der Daten erfolgte entsprechend dem ITT-Prinzip und es gab weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte. Die Rücklaufquoten waren bis zum Ende der randomisierten Studienphase in beiden Studienarmen hoch (Tabelle 4-46). Der Anteil der Patienten, für die zu Baseline sowie mindestens einem Folgezeitpunkt eine Erhebung vorlag, betrug 100 % im Iptacopan-Arm bzw. 95,5 % im Vergleichsarm. Der Anteil fehlender Werte ist somit gering. Da das Fehlen von Werten überwiegend durch technische Probleme im Zusammenhang mit der Benutzung des elektronischen Erhebungssystems zurückzuführen war (49), kann für den Hauptteil fehlender Werte außerdem angenommen werden, dass ihr Fehlen zufällig ist. Von einer relevanten Verzerrung der Ergebnisse durch fehlende Werte ist – auch vor dem Hintergrund der Größe des beobachteten Effekts – somit nicht auszugehen.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Fatigue (PGI-S)“ aufgrund des offenen Studiendesigns als „hoch“ eingestuft.

Endpunkt: Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie (16). Das offene Studiendesign wurde aufgrund der unterschiedlichen Verabreichungsformen und -schemata gewählt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ niedrig ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund des offenen Studiendesigns kann eine Verzerrung der Ergebnisse dieses subjektiv erhobenen Endpunkts nicht ausgeschlossen werden.

Weitere Faktoren, die zu einem erhöhten endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial führen würden, liegen nicht vor. Die Auswertung der Daten erfolgte entsprechend dem ITT-Prinzip und es gab weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte. Die Rücklaufquoten waren bis zum Ende der randomisierten Studienphase in beiden Studienarmen hoch (Tabelle 4-50). Der Anteil der Patienten, für die zu Baseline sowie mindestens einem Folgezeitpunkt eine Erhebung vorlag, betrug 100 % im Iptacopan-Arm bzw. 95,5 % im Vergleichsarm. Der Anteil fehlender Werte ist somit gering. Da das Fehlen von Werten überwiegend durch technische Probleme im Zusammenhang mit der Benutzung des elektronischen Erhebungssystems zurückzuführen war (49), kann für den Hauptteil fehlender Werte außerdem angenommen werden, dass ihr Fehlen zufällig ist. Von einer relevanten Verzerrung der Ergebnisse durch fehlende Werte ist – auch vor dem Hintergrund der Größe des beobachteten Effekts – somit nicht auszugehen.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS)“ aufgrund des offenen Studiendesigns als „hoch“ eingestuft.

Endpunkt: MAVE**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie (16). Das offene Studiendesign wurde aufgrund der unterschiedlichen Verabreichungsformen und -schemata gewählt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Daten erfolgte entsprechend dem ITT-Prinzip und es gab weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte. Aufgrund der unterschiedlichen Verabreichungsformen und -schemata der eingesetzten Wirkstoffe wurde ein offenes Studiendesign gewählt, das Verzerrungspotenzial durch die fehlende Verblindung ist jedoch als gering einzuschätzen, da die erhobenen Ereignisse klar definiert und objektiv zu erfassen sind. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „MAVE“ deshalb als „niedrig“ eingestuft.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie (16). Das offene Studiendesign wurde aufgrund der unterschiedlichen Verabreichungsformen und -schemata gewählt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ niedrig ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund des offenen Studiendesigns kann eine Verzerrung der Ergebnisse dieses subjektiv erhobenen Endpunkts nicht ausgeschlossen werden.

Weitere Faktoren, die zu einem erhöhten endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial führen würden, liegen nicht vor. Die Auswertung der Daten erfolgte entsprechend dem ITT-Prinzip und es gab weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte. Die Rücklaufquoten waren bis zum Ende der randomisierten Studienphase in beiden Studienarmen hoch (Tabelle 4-42). Der Anteil der Patienten, für die zu Baseline sowie mindestens einem Folgezeitpunkt eine Erhebung vorlag, betrug 100 % im Iptacopan-Arm bzw. 95,5 % im Vergleichsarm.

Der Anteil fehlender Werte ist somit gering. Da das Fehlen von Werten überwiegend durch technische Probleme im Zusammenhang mit der Benutzung des elektronischen Erhebungssystems zurückzuführen war (49), kann für den Hauptteil fehlender Werte außerdem angenommen werden, dass ihr Fehlen zufällig ist. Von einer relevanten Verzerrung der Ergebnisse durch fehlende Werte ist – auch vor dem Hintergrund der Größe der beobachteten Effekte – somit nicht auszugehen.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)“ aufgrund des offenen Studiendesigns als „hoch“ eingestuft.

Endpunkt: Nebenwirkungen (UE)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie (16). Das offene Studiendesign wurde aufgrund der unterschiedlichen Verabreichungsformen und -schemata gewählt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung erfolgte gemäß internationalen Standards anhand der Safety-Analysepopulation, d. h. aller Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten, entsprechend der tatsächlich erhaltenen Studienmedikation (62 der 62 Patienten im Iptacopan-Arm und 35 der 35 Patienten im Anti-C5-Antikörper-Arm) (17).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ **niedrig**☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Daten erfolgte gemäß internationalen Standards anhand der Safety-Analysepopulation und es gab weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte. Aufgrund der unterschiedlichen Verabreichungsformen und -schemata der eingesetzten Wirkstoffe wurde ein offenes Studiendesign gewählt, das Verzerrungspotenzial durch die fehlende Verblindung ist jedoch als gering einzuschätzen, da zur Erhebung unerwünschter Ereignisse größtenteils objektive Kriterien herangezogen werden, wie z. B. bestimmte Messparameter zur Erhebung von unerwünschten Ereignissen oder festgelegte Definitionen eines schwerwiegenden Ereignisses (121).

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Verträglichkeit – Schwere UE“ deshalb als „niedrig“ eingestuft.

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:
