

Iptacopan (paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie)

Addendum zum Projekt A25-156
(Dossierbewertung)

A horizontal bar composed of 18 squares of varying shades of blue and grey, spanning the width of the page. The text 'ADDENDUM (DOSSIERBEWERTUNG)' is centered within the bar.

ADDENDUM (DOSSIERBEWERTUNG)

Projekt: A26-43

Version: 1.0

Stand: 13.05.2026

IQWiG-Berichte – Nr. 2242

DOI: 10.60584/A26-43

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Iptacopan (paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie) – Addendum zum Projekt A25-156

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

28.04.2026

Interne Projektnummer

A26-43

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A26-43>

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Siegburger Str. 237
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: info@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Iptacopan (paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie); Addendum zum Projekt A25-156 (Dossierbewertung) [online]. 2026 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A26-43>.

Schlagwörter

Iptacopan, Hämoglobinurie – Paroxysmale, Anämie – Hämolysische, Nutzenbewertung, NCT04558918

Keywords

Iptacopan, Hemoglobinuria – Paroxysmal, Anemia – Hemolytic, Benefit Assessment, NCT04558918

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Birte Jeiler
- Ivona Djuric
- Ulrich Grouven
- Philip Kranz
- Sabine Ostlender

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis.....	vi
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
3 Literatur	4
Anhang A Darstellung der Subpopulation c3	5
A.1 Studiencharakteristika.....	5
A.1.1 Patientencharakteristika	5
A.2 Ergebnisse	7
A.2.1 Dargestellte Endpunkte.....	7
A.2.2 Ergebnisse.....	9
Anhang B Ergebnisse zu Nebenwirkungen	13

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Iptacopan vs. C5-Inhibitor (Eculizumab oder Ravulizumab), Subpopulation c3	6
Tabelle 2: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Iptacopan vs. C5-Inhibitor (Eculizumab oder Ravulizumab), Subpopulation c3.....	10
Tabelle 3: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Iptacopan vs. C5-Inhibitor (Eculizumab oder Ravulizumab), Subpopulation c3.....	13
Tabelle 4: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Iptacopan vs. C5-Inhibitor (Eculizumab oder Ravulizumab), Subpopulation c3.....	15

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
C5	Komplementfaktor 5
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
FACIT-Fatigue	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue Scale
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GLMM	Generalized Linear Mixed Model (generalisiertes lineares gemischtes Modell)
Hb	Hämoglobin
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MAVE	Major Adverse Vascular Event (schweres unerwünschtes vaskuläres Ereignis)
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
MMRM	Mixed Effect Model Repeat Measurement (gemischtes Modell mit Messwiederholungen)
PGIS	Patient Global Impression of Severity
PNH	paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire-Cancer 30
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 28.04.2026 mit ergänzenden Bewertungen zum Projekt A25-156 (Iptacopan – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Der Auftrag umfasst die Bewertung der folgenden, im Stellungnahmeverfahren sowie im Nachgang der mündlichen Anhörung durch den pU vorgelegten Auswertungen [2-5] unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier [6]:

- Auswertung der Daten zu „Subpopulation c3“

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung

In der Dossierbewertung A25-156 [1] ergaben sich auf Basis der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA 2 Fragestellungen. Fragestellung 1 betrifft die Bewertung des Zusatznutzens von Iptacopan als Monotherapie im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab oder Ravulizumab bei Erwachsenen mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die eine hämolytische Anämie aufweisen und nicht vorbehandelt sind. Fragestellung 2 betrifft die Bewertung des Zusatznutzens von Iptacopan als Monotherapie im Vergleich mit Pegcetacoplan oder Eculizumab in Kombination mit Danicopan oder Ravulizumab in Kombination mit Danicopan als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Erwachsenen mit PNH, die nach wie vor eine hämolytische Anämie aufweisen und vorbehandelt sind.

Der pU weicht von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ab und definiert stattdessen die 3 Subpopulationen a, b und c [6]. Dabei entspricht die Subpopulation a inhaltlich der Indikation der Fragestellung 1 des G-BA (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab oder Ravulizumab). Fragestellung 2 des G-BA wird vom pU in die 2 Subpopulationen b und c mit unterschiedlichen Vergleichstherapien (Pegcetacoplan bzw. Eculizumab oder Ravulizumab) unterteilt. Für die Subpopulation c legte der pU eine Teilpopulation der Studie APPLY-PNH zum direkten Vergleich von Iptacopan mit Eculizumab oder Ravulizumab bei vorbehandelten Patientinnen und Patienten vor. Die Abweichungen von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA sind nicht sachgerecht. Die Studie APPLY-PNH wurde nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. Eine detaillierte Begründung findet sich in der Dossierbewertung A25-156 [1].

Im Stellungnahmeverfahren sowie im Nachgang zur mündlichen Anhörung reichte der pU Analysen zu insgesamt 3 Teilpopulationen nach, die er als Subpopulation c1, c2 und c3 bezeichnet [2-5]. Der pU gibt an, dass die Ergebnisse der in Modul 4 D dargestellten Subpopulation c weiterhin die maßgebliche Grundlage für die Ableitung des Zusatznutzens darstellen, während die Analysen der Subpopulationen c1 und c2 aus seiner Sicht lediglich der Bestätigung der Ergebnisse dienen. Zur Bedeutung der Subpopulation c3, die der pU im Nachgang zur mündlichen Anhörung vorgelegt hat, äußert er sich nicht explizit. Auftragsgemäß wird im Folgenden die vom pU als Subpopulation c3 bezeichnete Teilpopulation der Studie APPLY-PNH beschrieben und bewertet [5].

Subpopulation c3 enthält laut pU erwachsene Patientinnen und Patienten der Studie APPLY-PNH ohne jegliche PNH-Symptome zu Baseline (ohne abdominale Schmerzen, Brustschmerzen, Dyspnoe, Urinfarbe, Schwäche / Fatigue, Dysphagie oder erektile Dysfunktion) und ohne Transfusionen innerhalb von 7 Tagen vor Baseline. Diese Subpopulation umfasst im Interventionsarm 21 und im Kontrollarm 10 Patientinnen und Patienten. Der pU begründet den Zuschnitt dieser Population dabei nicht näher. So bleibt zum

Beispiel unklar, warum ein Zeitraum von 7 Tagen ohne Transfusionen vor Studienbeginn gewählt wurde. Es ist zudem anzumerken, dass etwa 48 % der Patientinnen und Patienten in der Subpopulation c3 innerhalb von 6 Monaten vor Studienbeginn noch Transfusionen erhielten (siehe Anhang A.1.1).

Wie in der Dossierbewertung beschrieben, ermöglicht die Studie APPLY-PNH unabhängig vom Zuschnitt verschiedener Teilpopulationen keinen Vergleich mit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die vorgelegten Auswertungen der Subpopulation c3 sind daher für die Nutzenbewertung nicht relevant. Die Ergebnisse der vom pU vorgelegten Subpopulation c3 sind in Anhang A dargestellt.

3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Iptacopan (paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2026 [Zugriff: 29.04.2026]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-156>.
2. Novartis Pharma. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 2206: Iptacopan (paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1292/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
3. Novartis Pharma. Anhang Subpopulation c1: Iptacopan in patients with PNH and residual anemia despite anti-C5 antibody therapy, Study CLNP023C12302 (APPLY-PNH), AMNOG follow-up dossier submission [unveröffentlicht]. 2026.
4. Novartis Pharma. Anhang Subpopulation c2: Iptacopan in patients with PNH and residual anemia despite anti-C5 antibody therapy, Study CLNP023C12302 (APPLY-PNH), AMNOG follow-up dossier submission [unveröffentlicht]. 2026.
5. Novartis Pharma. Anhang Subpopulation c3: Iptacopan in patients with PNH and residual anemia despite anti-C5 antibody therapy, Study CLNP023C12302 (APPLY-PNH), AMNOG follow-up dossier submission [unveröffentlicht]. 2026.
6. Novartis Pharma. Iptacopan (Fabhalta); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2025 [Zugriff: 29.04.2026]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1292/#dossier>.
7. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. Computat Stat Data Anal 1994; 17(5): 555-574. [https://doi.org/10.1016/0167-9473\(94\)90148-1](https://doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1).

Anhang A Darstellung der Subpopulation c3

A.1 Studiencharakteristika

Eine ausführliche Beschreibung der vom pU eingeschlossenen Studie APPLY-PNH einschließlich Angaben zu Studiendesign und Intervention findet sich in der Dossierbewertung A25-156 [1].

A.1.1 Patientencharakteristika

Tabelle 1 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten der vom pU nachgereichten Subpopulation c3 der Studie APPLY-PNH.

Tabelle 1: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Iptacopan vs. C5-Inhibitor (Eculizumab oder Ravulizumab), Subpopulation c3

Studie Charakteristikum Kategorie	Iptacopan N ^a = 21	C5-Inhibitor (Eculizumab oder Ravulizumab) N ^a = 10
APPLY-PNH		
Alter [Jahre], MW (SD)	52 (17)	51 (21)
Geschlecht [w / m], %	71 / 29	70 / 30
Abstammung, n (%)		
weiß	3 (14)	2 (20)
schwarz oder afroamerikanisch	1 (5)	0 (0)
asiatisch	17 (81)	8 (80)
Krankheitsdauer [Jahre], Median [Q1; Q3] ^b	7,8 [3,5; 14,6]	5,7 [4,2 ;17,8]
Vorgeschichte von MAVE vor dem Screening, n (%)		
nein	16 (76)	8 (80)
ja	5 (24)	2 (20)
Einnahme eines C5-Inhibitors innerhalb von 6 Monaten vor Randomisierung, n (%)		
Eculizumab	17 (81)	9 (90)
Ravulizumab	4 (19)	1 (10)
Transfusionen in den letzten 6 Monaten vor Randomisierung, n (%)		
nein	10 (48)	6 (60)
ja	11 (52)	4 (40)
Anzahl von Transfusionen innerhalb von 6 Monaten vor Randomisierung bei Patientinnen und Patienten mit Transfusion, MW (SD)	2,8 (2,7)	5,3 (4,0)
Therapieabbruch, n (%)	k. A. ^c	k. A. ^c
Studienabbruch, n (%)	k. A. ^c	k. A. ^c
a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 Dosis der jeweiligen Behandlung erhalten haben. b. Die Krankheitsdauer wird anhand des Datums, an dem die PNH laut Anamnese erstmals auftrat, bis zum Zeitpunkt der Untersuchung berechnet. c. Angaben zum Anteil von Patientinnen und Patienten der Subpopulation c3, die die Therapie bzw. die Studie abgebrochen haben, liegen nicht vor. Modul 4 D ist zu entnehmen, dass in der Gesamtpopulation lediglich 1 Patientin im Interventionsarm die Therapie aufgrund von Schwangerschaft abgebrochen hat, während es im Studienverlauf in beiden Behandlungsarmen keine Studienabbrüche gab. k. A.: keine Angaben; m: männlich; MAVE: schweres unerwünschtes vaskuläres Ereignis; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PNH: paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich		

Die Patientencharakteristika sind zwischen den beiden Behandlungsarmen der Subpopulation c3 der Studie APPLY-PNH weitgehend ausgeglichen. Die Patientinnen und Patienten waren im Mittel 52 bzw. 51 Jahre alt, überwiegend weiblich (71 % bzw. 70 %) und mehrheitlich

asiatischer Abstammung (81 % bzw. 80 %). Die PNH-Diagnose lag im Median 7,8 bzw. 5,7 Jahre zurück. In beiden Behandlungsarmen hatte die Mehrheit der Patientinnen und Patienten vor Studienbeginn Eculizumab (81 % bzw. 90 %) als Komplementfaktor 5(C5)-Inhibitor erhalten. Etwa die Hälfte der Patientinnen und Patienten erhielt innerhalb von 6 Monaten vor Randomisierung eine Transfusion von Erythrozytenkonzentraten (52 % bzw. 40 %), dabei betrug die Anzahl verabreichter Transfusionen im Mittel 2,8 bzw. 5,3.

Angaben zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit Therapie- oder Studienabbruch liegen nicht vor. Aus Modul 4 D geht hervor, dass in der Gesamtpopulation lediglich 1 Patientin im Interventionsarm die Therapie aufgrund von Schwangerschaft abbrach. Studienabbrüche traten in keinem der Behandlungsarme auf.

A.2 Ergebnisse

A.2.1 Dargestellte Endpunkte

Im vorliegenden Addendum werden für die Subpopulation c3 der Studie APPLY-PNH folgende patientenrelevante Endpunkte dargestellt:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Transfusionsvermeidung
 - Durchbruchhämolyse
 - schweres unerwünschtes vaskuläres Ereignis (MAVE)
 - Fatigue, erhoben mittels Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue Scale (FACIT-Fatigue) und Patient Global Impression of Severity (PGIS)
 - Symptomatik, erhoben mittels European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30 (EORTC QLQ-C30)
 - Gesundheitszustand, erhoben mittels visueller Analogskala (VAS) des EQ-5D
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - erhoben mittels EORTC QLQ-C30
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
 - Abbruch wegen UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der weitere Endpunkte heranzieht.

Anmerkungen zu Endpunkten

Transfusionsvermeidung

Der pU legt für Subpopulation c3 unter anderem Auswertungen zum Anteil an Patientinnen und Patienten vor, die über den gesamten Beobachtungszeitraum der randomisierten kontrollierten Behandlungsphase von 24 Wochen (Tag 1 bis Tag 168) keine Transfusion mit Erythrozytenkonzentraten erhielten. Das Erfüllen von den im Studienprotokoll präspezifizierten Transfusionskriterien ($Hb \geq 7$ g/dl bzw. $Hb \geq 9$ g/dl + Symptomatik) wurden hierbei nicht als Ereignis gewertet, wenn keine Transfusion erfolgte. Die Ergebnisse zu dieser Operationalisierung des Endpunkts sind in Tabelle 2 dargestellt.

Durchbruchhämolyse

Der Endpunkt Durchbruchhämolyse war in der Studie APPLY-PNH definiert als das Auftreten eines erhöhten Laktatdehydrogenase(LDH)-Werts ($> 1,5 \times$ ULN sowie Erhöhung im Vergleich zu den letzten beiden Messungen) bei gleichzeitigem Vorliegen eines klinischen Kriteriums (d. h. massive Hämoglobinurie, Schmerzkrisen, Dysphagie oder andere klinische Anzeichen oder Symptome in Verbindung mit der PNH oder ein Absinken des Hb-Werts um ≥ 2 g/dl im Vergleich zur vorherigen Messung bzw. einer Messung innerhalb der letzten 15 Tage). Laut Angaben des pU umfassen die vorgelegten Auswertungen zu Woche 24 dabei ausschließlich Patientinnen und Patienten mit Symptomen.

Patientenberichtete Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Der pU legt in den nachgereichten Unterlagen für die patientenberichteten Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität jeweils post hoc durchgeführte Responderanalysen zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit Verbesserung gegenüber Baseline (generalisiertes lineares gemischtes Modell [GLMM] in Kombination mit Predicted Proportions basierend auf Marginal Stratification) sowie stetige Auswertungen (gemischtes Modell mit Messwiederholungen [MMRM]) vor. Es ist fragwürdig, ob die genannten komplexen Modelle bei den geringen Patientenzahlen ($N = 31$) zu validen und verallgemeinerbaren Ergebnissen führen. Zudem zeigen sich bei den vorgelegten Ergebnissen unplausible Inkonsistenzen zwischen Ereignisanteilen in den Behandlungsgruppen und den zugehörigen Effektmaßen.

Unabhängig von der Eignung der gewählten Auswertungsarten, zeigen sich für die vom pU nachgereichten Auswertungen zwischen den Behandlungsarmen differenzielle Rücklaufquoten. Im Studienverlauf und insbesondere auch zum Auswertungszeitpunkt Woche 24 beträgt der Unterschied der Rücklaufquoten zwischen den Behandlungsarmen mehr als 15 %. Die Ergebnisse zu den patientenberichteten Endpunkten sind somit nicht sinnvoll interpretierbar und werden nicht dargestellt.

Schwere UEs

In der Studie APPLY-PNH wurde der Schweregrad von UEs durch die Prüferärztin bzw. den Prüferarzt unter Berücksichtigung der Behandlungsbedürftigkeit und Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens als mild, moderat oder schwer eingeschätzt. Dies stellt keine adäquate Operationalisierung schwerer UEs in Abgrenzung von nicht schweren UEs dar.

A.2.2 Ergebnisse

Die Ergebnisse der vom pU nachgereichten Auswertungen zu den Endpunkten der Subpopulation c3 der Studie APPLY-PNH sind unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier in Tabelle 2 dargestellt. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Ergebnisse zu häufigen UEs, SUEs, schweren UEs und Abbrüchen wegen UEs sind in Anhang B dargestellt.

Tabelle 2: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Iptacopan vs. C5-Inhibitor (Eculizumab oder Ravulizumab), Subpopulation c3 (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Iptacopan		C5-Inhibitor (Eculizumab oder Ravulizumab)		Iptacopan vs. C5- Inhibitor (Eculizumab oder Ravulizumab) RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
APPLY-PNH					
Mortalität					
Gesamtmortalität ^b	21	k. A. ^c	10	k. A. ^c	–
Morbidität					
Transfusionsvermeidung ^d	21	18 (85,7)	10	5 (50,0)	1,71 [0,90; 3,26]; 0,039
Durchbruchhämolyse ^e	21	0 (0)	10	3 (33,3 ^f)	0,07 [0,004; 1,26]; 0,009
MAVE ^g	21	1 (5,0)	10	0 (0)	1,50 [0,07; 33,89]; 0,593
Fatigue (FACIT-Fatigue – Verbesserung) ^h	keine geeigneten Daten ⁱ				
Fatigue (PGIS – Verbesserung) ^j	keine geeigneten Daten ⁱ				
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 – Verbesserung) ^k	keine geeigneten Daten ⁱ				
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS – Verbesserung) ^l	keine geeigneten Daten ⁱ				
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
EORTC QLQ-C30 – Verbesserung ^m	keine geeigneten Daten ⁱ				
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)	21	16 (76,2)	10	8 (80,0)	–
SUEs	21	4 (19,0)	10	2 (20,0)	0,95 [0,21; 4,36]; > 0,999
Abbruch wegen UEs	21	k. A. ⁿ	10	k. A. ⁿ	–

Tabelle 2: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Iptacopan vs. C5-Inhibitor (Eculizumab oder Ravulizumab), Subpopulation c3 (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Iptacopan		C5-Inhibitor (Eculizumab oder Ravulizumab)		Iptacopan vs. C5- Inhibitor (Eculizumab oder Ravulizumab) RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
a. Eigene Berechnung von RR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [7]). Im Fall von 0 Ereignissen in einem Studienarm wurde bei der Berechnung von Effekt und KI der Korrekturfaktor 0,5 in beiden Studienarmen verwendet. b. Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenen UEs. c. Aus den Angaben zur Gesamtpopulation in Modul 4 D geht hervor, dass in der Studie keine Todesfälle auftraten. d. Definiert als der Anteil an Patientinnen und Patienten, die zwischen Tag 1 und Tag 168 keine Transfusion mit Erythrozytenkonzentraten erhalten haben. e. Definiert als der Anteil an Patientinnen und Patienten, bei denen eine Durchbruchhämolyse mit Vorliegen von Symptomen zu Woche 24 auftrat. f. eigene Berechnung g. Definiert gemäß Angaben in Modul 4 D als Auftreten 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, sonstige. h. Eine Zunahme des Scores um ≥ 8 Punkte zu Woche 24 im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 52). i. Zur Erläuterung siehe Anhang A.2.1 des vorliegenden Addendums. j. Der Wechsel in ≥ 1 tiefere Kategorie zu Woche 24 im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen. k. Eine Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte zu Woche 24 im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100). l. Eine Zunahme des Scores um ≥ 15 Punkte zu Woche 24 im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100). m. Eine Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte zu Woche 24 im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100). n. Aus den Angaben zur Gesamtpopulation in Modul 4 D geht hervor, dass keine Patientin / kein Patient die Therapie wegen UE abgebrochen hat. C5: Komplementfaktor 5; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue Scale; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MAVE: schweres unerwünschtes vaskuläres Ereignis (Major Adverse Vascular Event); n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PGIS: Patient Global Impression of Severity; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala					

Für die Ergebnisse der Endpunkte Mortalität, MAVE und der Kategorie Nebenwirkungen wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft. Für die Ergebnisse der Endpunkte Transfusionsvermeidung und Durchbruchhämolyse wird das Verzerrungspotenzial aufgrund des offenen Studiendesigns als hoch bewertet. Die Ergebnisse der patientenberichteten Endpunkte zu Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogener Lebensqualität sind aufgrund der differentiellen Rückläufe nicht sinnvoll interpretierbar.

Mortalität

In der Studie APPLY-PNH traten keine Todesfälle im Studienverlauf auf.

Morbidität

Transfusionsvermeidung

Für den Endpunkt Transfusionsvermeidung zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Iptacopan im Vergleich zum C5-Inhibitor (Eculizumab oder Ravulizumab).

Durchbruchhämolyse

Für den Endpunkt Durchbruchhämolyse zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Iptacopan im Vergleich zum C5-Inhibitor (Eculizumab oder Ravulizumab).

MAVE

Für den Endpunkt MAVE zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Fatigue (erhoben mittels FACIT-Fatigue und PGIS), Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30), Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS)

Für die Endpunkte Fatigue, Symptomatik und Gesundheitszustand liegen keine geeigneten Daten vor.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30)

Für die Endpunkte der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine geeigneten Daten vor.

Nebenwirkungen

SUEs

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Abbruch wegen UEs

In der Studie APPLY-PNH traten keine Abbrüche wegen UEs auf.

Anhang B Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten der UEs und SUEs Ergebnisse für Systemorganklassen (SOCs) und bevorzugte Begriffe (PTs) gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtrate SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

In der Studie APPLY-PNH sind keine Abbrüche wegen UEs aufgetreten. Die Tabelle zu Abbrüche wegen UEs entfällt.

Tabelle 3: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Iptacopan vs. C5-Inhibitor (Eculizumab oder Ravulizumab), Subpopulation c3 (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Iptacopan N = 21	C5-Inhibitor (Eculizumab oder Ravulizumab) N = 10
APPLY-PNH		
Gesamtrate UEs	16 (76,2)	8 (80,0)
Infections and infestations	7 (33,3)	3 (30,0)
Urinary tract infection	3 (14,3)	0 (0)
Nasopharyngitis	1 (4,8)	1 (10,0)
Gastroenteritis	0 (0)	1 (10,0)
Arthritis bacterial	0 (0)	1 (10,0)
Pseudomonal sepsis	0 (0)	1 (10,0)
Intervertebral discitis	0 (0)	1 (10,0)
COVID-19	0 (0)	1 (10,0)
Gastrointestinal disorders	6 (28,6)	1 (10,0)
Abdominal pain upper	3 (14,3)	0 (0)
Nausea	2 (9,5)	1 (10,0)
Dyspepsia	0 (0)	1 (10,0)
Nervous system disorders	6 (28,6)	0 (0)
Headache	4 (19,0)	0 (0)

Tabelle 3: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Iptacopan vs. C5-Inhibitor (Eculizumab oder Ravulizumab), Subpopulation c3 (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Iptacopan N = 21	C5-Inhibitor (Eculizumab oder Ravulizumab) N = 10
Investigations	5 (23,8)	1 (10,0)
Influenza A virus test positive	0 (0)	1 (10,0)
General disorders and administration site conditions	4 (19,0)	1 (10,0)
Pyrexia	0 (0)	1 (10,0)
Blood and lymphatic system disorders	3 (14,3)	3 (30,0)
Breakthrough haemolysis	1 (4,8)	3 (30,0)
Neutropenia	0 (0)	1 (10,0)
Injury, poisoning and procedural complications	3 (14,3)	0 (0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	3 (14,3)	1 (10,0)
Back pain	1 (4,8)	1 (10,0)
Metabolism and nutrition disorders	2 (9,5)	1 (10,0)
Decreased appetite	0 (0)	1 (10,0)
Renal and urinary disorders	2 (9,5)	1 (10,0)
Bilirubinuria	0 (0)	1 (10,0)
Acute kidney injury	0 (0)	1 (10,0)
Vascular disorders	2 (9,5)	1 (10,0)
Hypotension	0 (0)	1 (10,0)
Hepatobiliary disorders	1 (4,8)	1 (10,0)
Jaundice	0 (0)	1 (10,0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	1 (4,8)	1 (10,0)
Ecchymosis	0 (0)	1 (10,0)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 10 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind		
b. MedDRA-Version MedDRA Version: 25.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen		
C5: Komplementfaktor 5; COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 4: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Iptacopan vs. C5-Inhibitor (Eculizumab oder Ravulizumab), Subpopulation c3

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Iptacopan N = 21	C5-Inhibitor (Eculizumab oder Ravulizumab) N = 10
APPLY-PNH		
Gesamtrate SUEs	4 (19,0)	2 (20,0)
Infections and infestations	1 (4,8)	1 (10,0)
Arthritis bacterial	0 (0)	1 (10,0)
Pseudomonal sepsis	0 (0)	1 (10,0)
Intervertebral discitis	0 (0)	1 (10,0)
Hepatobiliary disorders	0 (0)	1 (10,0)
Jaundice	0 (0)	1 (10,0)
Investigations	0 (0)	1 (10,0)
Influenza A virus test positive	0 (0)	1 (10,0)
Renal and urinary disorders	0 (0)	1 (10,0)
Bilirubinuria	0 (0)	1 (10,0)
Acute kidney injury	0 (0)	1 (10,0)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind b. MedDRA-Version MedDRA Version: 25.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen C5: Komplementfaktor 5; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		