

Iptacopan (paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie)

Bewertung gemäß § 35a SGB V

A horizontal bar composed of 18 colored segments. The first 15 segments are light blue, the next 2 are dark blue, and the last 1 is medium blue. The text 'ABD-KONZEPT' is centered in white on the first 15 segments.

ABD-KONZEPT

Projekt: A24-80

Version: 1.0

Stand: 04.11.2024

IQWiG-Berichte – Nr. 1879

DOI: 10.60584/A24-80

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Iptacopan (paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie) – Bewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

01.08.2024

Interne Projektnummer

A24-80

DOI-URL

<https://dx.doi.org/10.60584/A24-80>

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: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Iptacopan (paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie); Bewertung gemäß § 35a SGB V; AbD-Konzept [online]. 2024 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://dx.doi.org/10.60584/A24-80>.

Schlagwörter

Iptacopan, Hämoglobinurie – Paroxysmale, Nutzenbewertung, Konzept

Keywords

Iptacopan, Hemoglobinuria – Paroxysmal, Benefit Assessment, Concept

Medizinisch-fachliche Beratung

- Helmut Ostermann, LMU Klinikum, München

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zum AbD-Konzept. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung des AbD-Konzepts eingebunden. Für die Inhalte des AbD-Konzepts ist allein das IQWiG verantwortlich.

Beteiligung von Betroffenen

Die Beantwortung des Fragebogens zur Beschreibung der Erkrankung und deren Behandlung erfolgte durch Ulrike Göbel.

Das IQWiG dankt der Betroffenen und dem Aplastische Anämie & PNH e.V. für ihre Beteiligung an dem schriftlichen Austausch und für ihre Unterstützung. Die Betroffene sowie der Aplastische Anämie & PNH e.V. waren nicht in die Erstellung des AbD-Konzepts eingebunden.

Am AbD-Konzept beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Caroline Wöhl
- Ulrike Mikulić
- Ulrike Seay
- Dorothea Sow
- Volker Vervölgyi
- Frank Weber
- Kathrin Wohlföhner

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|---|-------------|
| Tabellenverzeichnis | vi |
| Abbildungsverzeichnis | vii |
| Abkürzungsverzeichnis..... | viii |
| Kurzfassung | x |
| 1 Hintergrund..... | 1 |
| 2 Fragestellung des Berichts | 2 |
| 3 Projektverlauf..... | 4 |
| 4 Methoden | 5 |
| 5 Ergebnisse | 7 |
| 5.1 Informationsbedarf für die Nutzenbewertung von Iptacopan..... | 7 |
| 5.2 Fragestellung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung | 7 |
| 5.3 Verfügbare Datenquellen | 10 |
| 5.3.1 Informationsbeschaffung zu laufenden, geplanten und abgeschlossenen Datenerhebungen zu Iptacopan..... | 11 |
| 5.3.2 Charakterisierung der Datenerhebungen | 12 |
| 5.3.3 Konsequenzen aus den vorliegenden Datenerhebungen | 14 |
| 5.4 Register als potenzielle Datenquelle für die anwendungsbegleitende Datenerhebung | 15 |
| 5.4.1 Ergebnis der Recherche nach Indikationsregistern..... | 15 |
| 5.4.2 Charakterisierung der Register..... | 16 |
| 5.4.3 Beurteilung der Eignung der identifizierten Register als Datenquelle für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung zum Zwecke der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V | 18 |
| 5.4.3.1 Informationsquellen zur Beurteilung der Eignung der Register..... | 18 |
| 5.4.3.2 Eignungsprüfung unter Berücksichtigung national und international verwendeter Qualitätskriterien für Register | 18 |
| 5.5 Anwendungsbegleitende Datenerhebung nach § 35a Abs. 3b SGB V..... | 22 |
| 5.5.1 Art der anwendungsbegleitenden Datenerhebung | 22 |
| 5.5.1.1 Studiendesign der anwendungsbegleitenden Datenerhebung..... | 22 |
| 5.5.1.2 Datenquellen für die anwendungsbegleitende Datenerhebung..... | 23 |
| 5.5.2 Dauer und Umfang der anwendungsbegleitenden Datenerhebung | 24 |
| 5.5.3 Auswertung der Daten | 31 |

| | | |
|-----------------|--|-----------|
| 6 | Fazit | 35 |
| 7 | Literatur | 38 |
| Anhang A | Dokumentation der Informationsbeschaffung (nach Indikationsregistern) | 46 |
| Anhang B | Suchstrategien | 47 |
| B.1 | Bibliografische Datenbanken | 47 |
| B.2 | Studienregister | 48 |
| Anhang C | Rückmeldung zum IPIG-Register | 50 |
| Anhang D | Erfüllung national und international verwendeter Qualitätskriterien durch das identifizierte Register | 67 |
| Anhang E | Benötigte Stichprobengrößen für verschiedene Anteile von Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Durchbruchhämolyse unter Intervention und Vergleichstherapie sowie für verschiedene Verhältnisse der Stichprobengröße von Intervention zu Vergleichstherapie | 69 |
| Anhang F | Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) | 71 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|---|--------------|
| Tabelle 1: PICO der anwendungsbegleitenden Datenerhebung | xviii |
| Tabelle 2: PICO der anwendungsbegleitenden Datenerhebung | 10 |
| Tabelle 3: Identifizierte Datenerhebungen für Iptacopan | 12 |
| Tabelle 4: Ergebnisse der Recherche nach Indikationsregistern | 16 |
| Tabelle 5: PICO der anwendungsbegleitenden Datenerhebung | 35 |
| Tabelle 6: Dokumentation der Informationsbeschaffung..... | 46 |
| Tabelle 7: Erfüllung national und international verwendeter Qualitätskriterien durch das IPIG-Register | 67 |
| Tabelle 8: Benötigte Stichprobengrößen für verschiedene Anteile von Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Durchbruchhämolyse unter Intervention und Vergleichstherapie sowie für verschiedene Verhältnisse der Stichprobengröße von Intervention zu Vergleichstherapie | 69 |

Abbildungsverzeichnis

| | Seite |
|---|--------------|
| Abbildung 1: Benötigte Stichprobengröße bei einem Verhältnis der Behandlungsgruppen von 1:1 | 28 |

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------------|---|
| AA | aplastische Anämie |
| AbD | anwendungsbegleitende Datenerhebung |
| BMF | Bone Marrow Failure |
| CTIS | Clinical Trials Information System |
| DGHO | Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie |
| DRKS | Deutsches Register Klinischer Studien |
| EMA | European Medicines Agency |
| EORTC | European Organisation for Research and Treatment of Cancer |
| EPAR | European Public Assessment Report (europäischer öffentlicher Beurteilungsbericht) |
| EU | European Union |
| FACIT | Functional Assessment of Chronic Illness Therapy |
| FDA | Food and Drug Administration |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| GKV | gesetzliche Krankenversicherung |
| GPI | Glycosyl-Phosphatidyl-Inositol |
| Hb | Hämoglobin |
| HDA | High Disease Activity (hohe Krankheitsaktivität) |
| HMA-EMA/RWD-Catalogues | Heads of Medicines Agencies-European Medicines Agency Catalogues of real-world data sources and studies |
| ICD-10-GM | International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10, German Modification (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation) |
| InGef | Institut für angewandte Gesundheitsforschung |
| IPIG | International PNH Interest Group |
| IQWiG | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| LDH | Laktatdehydrogenase |
| MAVE | Major Adverse Vascular Event (schweres unerwünschtes vaskuläres Ereignis) |
| MedDRA | Medical Dictionary for Regulatory Activities (Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung) |
| PASS | Post-authorisation Safety Study |
| PICO | Population, Intervention, Comparison, Outcome |

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|--|
| PIG | Phosphatidyl-Inositol-Glykan |
| PNH | paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie |
| PRO | Patient-Reported Outcome (patientenberichteter Endpunkt) |
| PSUR | Periodic Safety Update Report |
| pU | pharmazeutischer Unternehmer |
| QLQ-C30 | Quality of Life Questionnaire-Core 30 |
| RMP | Risk Management Plan |
| RR | relatives Risiko |
| SAP | Statistical Analysis Plan (statistischer Analyseplan) |
| SGB | Sozialgesetzbuch |
| UE | unerwünschtes Ereignis |
| ULN | Upper Limit of Normal (obere Grenze des Normbereichs) |

Kurzfassung

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 01.08.2024 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Erstellung eines Konzepts für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung (AbD) und Auswertung zum Zwecke der Vorbereitung eines Beschlusses nach § 35a Abs. 3b SGB V zu Iptacopan beauftragt.

Fragestellung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Erstellung eines Konzepts für eine AbD und Auswertung für den Wirkstoff Iptacopan in der Behandlung von therapienaiven Erwachsenen mit PNH, die eine hämolytische Anämie aufweisen.

Das Konzept soll der Vorbereitung eines Beschlusses nach § 35a Abs. 3b SGB V dienen und insbesondere Anforderungen enthalten an:

- die Art, die Dauer und den Umfang der Datenerhebung,
- die Fragestellung (Population, Intervention, Comparison, Outcome [PICO]-Schema), die Gegenstand der Datenerhebung und von Auswertungen sein soll, einschließlich der zu erfassenden patientenrelevanten Endpunkte,
- die Methodik der Datenerhebung,
- die Auswertung durch den pharmazeutischen Unternehmer (pU).

Für die Anforderungen an das Konzept soll berücksichtigt werden, dass aussagekräftige Ergebnisse u. a. zu folgendem für die frühe Nutzenbewertung relevanten Gesichtspunkt erzielt werden können:

- Daten zu patientenrelevanten Endpunkten, die eine Beurteilung des langfristigen Zusatznutzens und -schadens einer Behandlung mit Iptacopan gegenüber bestehenden Therapiealternativen für die vom G-BA konkretisierte Patientenpopulation erlauben

Der G-BA hat hierfür folgende zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt:

- Eculizumab oder Ravulizumab

Der G-BA macht dabei folgende Hinweise:

- Die Zulassung und Dosierungsangaben der Fachinformation der Wirkstoffe sind zu berücksichtigen; Abweichungen sind gesondert zu begründen.
- Es wird vorausgesetzt, dass sowohl im Interventions- als auch im Kontrollarm unterstützende Maßnahmen entsprechend dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse durchgeführt werden.

- Es wird davon ausgegangen, dass vom vorgelegten Anwendungsgebiet nur behandlungsbedürftige Patientinnen und Patienten mit PNH und klinischen Symptomen einer Hämolyse umfasst sind. Patientinnen und Patienten mit begleitend auftretendem Knochenmarkversagen – auch im Rahmen einer aplastischen Anämie – werden hier nicht weiter betrachtet.
- Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird ferner davon ausgegangen, dass eine allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie mit Iptacopan nicht angezeigt ist.
- Die Fortführung einer unzureichenden Therapie stellt bei bestehenden Optimierungsmöglichkeiten nicht die zweckmäßige Vergleichstherapie dar. Es wird davon ausgegangen, dass bei der Behandlung mit Eculizumab oder Ravulizumab bei Bedarf mögliche Dosisanpassungen in Form einer Anpassung des Dosisintervalls ausgeschöpft werden.
- Die zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst mehrere, alternative Therapieoptionen. Diese alternativen Therapieoptionen sind für die Vergleichstherapie gleichermaßen zweckmäßig. Der Zusatznutzen kann gegenüber einer der genannten alternativen Therapieoptionen nachgewiesen werden; in der Regel kann dies im Rahmen einer Single-Komparator-Studie erfolgen.

Methoden

Die Erarbeitung des Konzepts für eine AbD und Auswertung für Iptacopan zum Zwecke der Nutzenbewertung wurde durch folgende Bausteine unterstützt:

- Recherche nach laufenden, geplanten und abgeschlossenen Datenerhebungen zu Iptacopan
- Recherche nach Indikationsregistern
 - Für das Konzept zur AbD gelten folgende Einschlusskriterien für potenziell geeignete Indikationsregister:
 - Das Indikationsregister ist funktionsfähig und erfasst aktuell Daten von Patientinnen und Patienten der zu untersuchenden Patientenpopulation.
 - In dem Indikationsregister werden auch Daten von Patientinnen und Patienten aus Deutschland dokumentiert.
- Einschätzung der Eignung der laufenden, geplanten und abgeschlossenen Datenerhebungen für die Beantwortung der Fragestellung der AbD
- Einschätzung der Eignung der Indikationsregister für die AbD
 - Beurteilung der Qualität der Indikationsregister auf Basis der Kriterien des Rapid Reports „Konzepte zur Generierung versorgungsnaher Daten zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V“ (A19-43)
 - Abgleich der Datenerhebung in den Indikationsregistern mit der Fragestellung der AbD

Ergebnisse

Laufende, geplante und abgeschlossene Datenerhebungen

Bei der Studie CLNP023C12001B handelt es sich um eine laufende 1-armige Extensionsstudie zur Langzeitnachsbeobachtung von Patientinnen und Patienten mit PNH, die zuvor im Rahmen interventioneller Studien – darunter in der Studie APPOINT-PNH – behandelt wurden. Mit Frist zu Mai 2029 soll eine Vorlage des finalen Studienberichts bei der European Medicines Agency (EMA) und der Food and Drug Administration (FDA) erfolgen.

Die EMA beauftragt die Durchführung der Unbedenklichkeitsstudie (Post-authorisation Safety Study [PASS]) CLNP023C12003. Die geplante Studie ist eine prospektive, nicht interventionelle Kohortenstudie auf Basis von Daten des International PNH Interest Group (IPIG)-Registers zur Untersuchung des Sicherheitsrisikos von Iptacopan in der klinischen Routine. Der pU soll den finalen Studienbericht bis zum 31.07.2030 vorlegen. Zum Zeitpunkt der Konzepterstellung war das Studienprotokoll zur geplanten Registerstudie noch nicht verfügbar. Aus dem Risk Management Plan (RMP) geht hervor, dass im Rahmen der PASS ausschließlich eine Analyse jener Daten erfolgen soll, die im Register von mit Iptacopan behandelten Patientinnen und Patienten erhoben werden (ohne Kontrollgruppe), da der Zugriff des pU auf Daten der mit Iptacopan behandelten Patientinnen und Patienten beschränkt sei.

Die FDA beauftragt die Durchführung der prospektiven Registerstudie PMR 4553-1 zur Untersuchung der Langzeitsicherheit von Iptacopan bei Erwachsenen mit PNH mit einem Follow-up von bis zu 5 Jahren. Der finale Bericht soll bis Juli 2030 vorliegen.

Die Studie CLNP023C1US01 ist eine prospektive, nicht interventionelle Kohortenstudie, in der seit Juli 2024 US-amerikanische Erwachsene mit PNH mittels Gesundheits-App Daten aus dem klinischen Versorgungsalltag jeweils über 6 Monate ab dem Zeitpunkt des Studieneinschlusses erfassen. Diese Studie ist für die Beantwortung der Fragestellung der AbD nicht geeignet, da sie nicht für einen Vergleich von Iptacopan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie konzipiert wurde, die Dauer der Datenerhebung von 6 Monaten pro Patientin / Patient zu kurz ist und wichtige patientenrelevante Endpunkte, wie z. B. Nebenwirkungen, nicht erhoben werden.

Die Studie CLNP023X2204 ist eine abgeschlossene, offene, 2-armige, randomisierte Studie zur Untersuchung der Sicherheit, Wirksamkeit, Verträglichkeit sowie der Pharmakokinetik von Iptacopan als Monotherapie bei Erwachsenen mit PNH und hämolytischer Anämie, die in den letzten 3 Monaten vor Studienbeginn keine Behandlung mit Komplementinhibitoren erhalten haben. Es wurden bei insgesamt 13 Patientinnen und Patienten 2 verschiedene Dosierungen von Iptacopan untersucht.

Bei der abgeschlossenen Studie APPOINT-PNH handelt es sich um eine 1-armige Studie zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit einer 24-wöchigen Iptacopan-Monotherapie

bei 40 Patientinnen und Patienten mit PNH, die eine hämolytische Anämie aufwiesen und die nicht mit einem Komplementinhibitor vorbehandelt waren. Die Patientinnen und Patienten konnten die Behandlung mit Iptacopan nach Woche 24 in einer 24-wöchigen Extensionsphase fortsetzen, wenn sie von der Behandlung profitierten.

Keine dieser Studien ist auf den Vergleich von Iptacopan mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie angelegt. Insgesamt sind die abgeschlossenen, geplanten sowie derzeit laufenden Datenerhebungen nicht geeignet, die bestehenden Evidenzlücken zu schließen.

Indikationsregister

Durch die Suche wurden 3 Register identifiziert, in die Patientinnen und Patienten in der Indikation PNH eingeschlossen werden: das Register für Aplastische Anämien und Bone-Marrow-Failure Syndrome (AA-BMF-Register), das internationale PNH-Register und das IPIG-Register.

Das AA-BMF-Register existiert seit 2021 und ist als Weiterentwicklung aus dem im Jahr 2015 etablierten Aachener Telomeropathie-Register hervorgegangen. Erfasst werden Patientinnen und Patienten mit aplastischer Anämie, PNH mit begleitender aplastischer Anämie (AA/PNH-Overlap-Syndrome) und seltenen angeborenen aplastischen Syndromen. Da der Fokus des Registers vorrangig auf aplastischen Anämien liegt und mit Stand August 2024 lediglich 15 Patientinnen und Patienten mit PNH im Register eingeschlossen waren, eignet sich das AA-BMF-Register nicht als primäre Datenquelle für die Durchführung der AbD und wird daher nachfolgend nicht weiter betrachtet.

Das internationale PNH-Register wurde im Jahr 2004 durch Alexion Pharmaceuticals initiiert. Als Auflage der FDA mit Zulassung von Eculizumab wurden in das internationale Register seit dem Jahr 2007 Patientinnen und Patienten jeden Alters mit PNH-Diagnose eingeschlossen, die mit Eculizumab behandelt wurden. Erweitert wurde das Register 2019 um Patientinnen und Patienten mit Ravulizumab-Therapie. Das Ende der Laufzeit des internationalen PNH-Registers ist auf den 31.12.2024 datiert. Aufgrund dieses geplanten Endes der Laufzeit kann das Register nicht als primäre Datenquelle für die Durchführung von Studien zur Beantwortung der Fragestellung der AbD dienen und wird daher im Folgenden nicht weiter betrachtet.

Das IPIG-Register wird seit Mai 2024 von der IPIG, einem internationalen Non-Profit-Netzwerk aus klinischen Expertinnen und Experten in der Indikation PNH, betrieben. Dabei handelt es sich um eine Fortsetzung des internationalen PNH-Registers. Ziel ist die Erfassung von Daten zu allen Patientinnen und Patienten mit PNH-Diagnose, unabhängig vom Krankheitsstadium, Behandlungsstatus (vorbehandelt: ja / nein) und von der Art der Therapie. Hierfür sollen in der Versorgung Daten zu klinischen Endpunkten, patientenberichteten Endpunkten (PROs), zur Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen sowie zur Langzeitsicherheit (im Falle einer Therapie mit Komplementinhibitoren) gesammelt werden.

Es besteht eine Kooperation zwischen der IPIG und mehreren pUs, die das Register finanzieren und die Registerdaten nutzen werden, um die an die jeweilige Zulassung geknüpften Auflagen der Zulassungs- und Genehmigungsbehörden zu erfüllen. Zu diesem Zweck sind im Rahmen des IPIG-Registers 2 Säulen der Datenerhebung vorgesehen: Im „Core“-Register erfolgt die Erhebung eines Kerndatensatzes („core data set“), davon unabhängig in sogenannten substanzspezifischen Silos nach Initiierung durch einen pU bei Patientinnen und Patienten, die unter Therapie mit einem PNH-spezifischen Wirkstoff stehen, die Erhebung sowohl des Kerndatensatzes als auch zusätzlicher Variablen (z. B. bei Durchführung einer Unbedenklichkeitsstudie).

Studiendesign und Datenquellen für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung

Für die Fragestellung der AbD ist die Erhebung vergleichender Daten notwendig. Unter der Einschränkung von § 35a Abs. 3b SGB V auf indikationsbezogene Datenerhebungen kommt dafür nur eine Datenerhebung ohne Randomisierung infrage.

Da der nicht randomisierte Vergleich zweier Arzneimittel ohnehin potenziell hoch verzerrt ist, sollten zusätzliche potenziell verzerrende Faktoren vermieden werden. Dazu gehört z. B. die Verwendung unterschiedlicher Datenquellen für die Vergleichsgruppen, aber auch die Verwendung von Daten unterschiedlicher Qualität innerhalb einer Datenquelle. Das IPIG-Register wird (vorbehaltlich noch notwendiger Anpassungen) als eine für die Durchführung der AbD zu Iptacopan geeignete Datenquelle eingeschätzt. Dies begründet sich u. a. dadurch, dass im Register aufgrund der Aufnahme von Patientinnen und Patienten mit jeglicher PNH-Therapie und der internationalen Anlage davon ausgegangen werden kann, dass die für eine AbD zu Iptacopan erforderliche Anzahl an Patientinnen und Patienten erreicht wird. Die Finanzierung des Registers ist mittels Poolfinanzierung verschiedener pUs bis auf Weiteres gesichert und die Kombination eines krankheitsspezifischen Kerndatensatzes mit individuell aufsetzbaren Datenerhebungen in Form von Silos bietet zur Durchführung einer AbD gute Voraussetzungen. Da das IPIG jedoch keine vergleichenden Analysen plant, stellt eine spezifisch für die vorliegende AbD aufzusetzende, international angelegte Datenplattform (studienindividuelle Datenerhebung) gegenwärtig die einzige Möglichkeit zur Beantwortung der Fragestellung der AbD zu Iptacopan dar.

Dauer und Umfang der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

Der Umfang der AbD ergibt sich aus den zu dokumentierenden Endpunkten (siehe PICO unten), der erwarteten Effektstärke und der empfohlenen Beobachtungsdauer.

Therapieziel einer Behandlung mit Iptacopan ist die Kontrolle der intra- und extravasalen Hämolyse und dadurch die Linderung PNH-assoziierten Beschwerden. Zur Beobachtung der Nachhaltigkeit des Therapieeffekts von Iptacopan sollten die Patientinnen und Patienten für mindestens 1 Jahr nachbeobachtet werden. Zur Annäherung an die Frage, ob eine AbD

prinzipiell sinnvoll durchführbar ist, kommen bei einer PNH, einer Erkrankung mit variabler klinischer Ausprägung, grundsätzlich verschiedene Endpunkte für eine orientierende Fallzahlschätzung in Betracht. Denkbar sind typische für Patientinnen und Patienten relevante Symptome einer Hämolyse, wie z. B. Fatigue, Dyspnoe, Dysphagie und Abdominalschmerz. Die folgende orientierende Fallzahlschätzung beruht auf Ergebnissen zum Endpunkt Durchbruchhämolyse. Zu beachten ist jedoch, dass in die Operationalisierung dieses Endpunkts, neben Symptomen, in der Regel auch nicht patientenrelevante Komponenten in Form von Laborparametern eingehen.

Ergebnisse für den Endpunkt Durchbruchhämolyse (operationalisiert durch das Auftreten von Symptomen verknüpft mit einer gleichzeitigen Erhöhung des LDH-Wertes) liegen im Dossier zur Nutzenbewertung von Iptacopan aus der Studie APPEX, einem indirekten Vergleich der „APPOINT-Kohorte“ aus der Studie APPOINT-PNH (Iptacopan) und einer retrospektiven „APPEX-Kohorte“ (Vergleichstherapie), vor.

Für Iptacopan zeigt sich in der „APPOINT-Kohorte“, dass bei 2 von 40 (5,0 %) Patientinnen und Patienten mindestens 1 Durchbruchhämolyse innerhalb von 48 Wochen aufgetreten ist. Für die „APPEX-Kohorte“ wird unter Vergleichstherapie das Auftreten von mindestens 1 Durchbruchhämolyse in einem Zeitraum von 200 Tagen bei 10 von 85 (11,8 %) Patientinnen und Patienten berichtet. Nach Extrapolation auf den für die Datenerhebung relevanten Zeitraum von 1 Jahr unter der Annahme exponentialverteilter Zeiten bis zum 1. Ereignis ergibt sich für Iptacopan ein Anteil von 5,4 % und für die Vergleichstherapie ein Anteil von 20,4 % an Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Durchbruchhämolyse (nachfolgend entspricht „Ereignisanteil“ dem Anteil der Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Durchbruchhämolyse). Da auf Basis der vorliegenden Angaben Unsicherheiten bestehen, wird im Rahmen der orientierenden Fallzahlschätzung (zu Jahr 1) der Ereignisanteil im Kontrollarm von 15 % bis 25 % in Schritten von 5 Prozentpunkten variiert und das RR von 0,20 bis 0,30 in 0,02-Schritten. Dabei ergibt sich der Ereignisanteil im Interventionsarm jeweils aus dem Anteil im Kontrollarm und dem RR.

Für die Interpretation der Effekte von Iptacopan auf das Auftreten und die Schwere von für die Patientinnen und Patienten relevanten Symptomen einer Durchbruchhämolyse ist im Rahmen einer AbD eine Operationalisierung notwendig, durch die eine vollständige Erfassung der Einzelsymptome (ohne Laborparameter) gewährleistet wird. Die nachfolgenden Annahmen für die orientierende Fallzahlschätzung beruhen somit auf einer davon abweichenden Operationalisierung. Vor dem Hintergrund des orientierenden Charakters der Fallzahlschätzung wird dies aber als vertretbar angesehen.

Eine weitere Unsicherheit ergibt sich aus dem noch unklaren Stellenwert der Therapie mit Iptacopan im vorliegenden Anwendungsgebiet. Im Rahmen der orientierenden Schätzungen der erforderlichen Fallzahl werden daher verschiedene Verhältnisse der Behandlungsgruppen

(5:1, 3:1, 1:1, 1:3, 1:5 [Intervention:Kontrolle]) betrachtet. Dabei ergeben sich bei üblichen Werten für das Signifikanzniveau ($\alpha = 2,5 \%$, 1-seitiger Test) und die Power (mindestens 80 %), einem Verteilungsverhältnis von 1:1 sowie einer verschobenen Nullhypothese ($RR \geq 0,5$) Stichprobengrößen von 336 (Ereignisanteil unter Vergleichstherapie 25 %, $RR = 0,20$) bis 1484 Patientinnen und Patienten (Ereignisanteil unter Vergleichstherapie 15 %, $RR = 0,30$). Bei Verhältnissen von 5:1, 3:1, 1:3 und 1:5 ist jeweils von insgesamt höheren Stichprobengrößen (5:1-Rekrutierung: 402 bis 1890; 3:1-Rekrutierung: 340 bis 1548; 1:3-Rekrutierung: 556 bis 2408; 1:5-Rekrutierung: 798 bis 3438) auszugehen. In der deutlichen Mehrheit der betrachteten Szenarien werden insgesamt jedoch unter 2000 Patientinnen und Patienten benötigt.

Da das IPIG-Register als globales Register angelegt ist, bietet das Register die Möglichkeit einer Einbindung von Zentren außerhalb Deutschlands mit vergleichbarer Versorgungssituation. Bei Einbindung weiterer Länder ist von einer Anzahl behandlungsbedürftiger, therapieaiver Erwachsener mit PNH auszugehen, die die für Deutschland geschätzte Patientenzahl (ca. 110 bis 480 pro Jahr) deutlich übersteigt. Obschon die AbD daher unter den getroffenen Annahmen grundsätzlich realistisch durchführbar erscheint, steht der Durchführbarkeit der AbD zu Iptacopan im IPIG-Register die fehlende Möglichkeit vergleichender Analysen entgegen. Alternativ dazu sollte eine spezifisch für die vorliegende AbD aufzusetzende Datenplattform (studienindividuelle Datenerhebung) mit internationaler Anlage in Erwägung gezogen werden.

Auswertung der Daten

Im Rapid Report A19-43 sind die allgemeinen Anforderungen an die Auswertung vergleichender Studien ohne Randomisierung beschrieben. Zur Planung der Auswertung für solche Studien und damit auch für die Registerstudie für die AbD zu Iptacopan gehört ein detaillierter statistischer Analyseplan (SAP), in dem insbesondere die statistischen Methoden und Modelle, der Umgang mit fehlenden Daten und die Durchführung von Sensitivitätsanalysen beschrieben werden.

Einen zentralen Aspekt bei vergleichenden Studien ohne Randomisierung stellt die adäquate Adjustierung für Confounder dar. Für eine adäquate Kontrolle für Confounder ist es insbesondere notwendig, alle wichtigen Confounder vorab zu identifizieren, zu erheben und im Modell zu berücksichtigen. Von den im Rapid Report A19-43 beschriebenen methodischen Ansätzen erscheint die Propensity-Score-Methode im vorliegenden Fall als die am besten geeignete Methode für die Adjustierung für Confounder. Dabei sind u. a. die Aspekte Positivität, Überlappung und Balanciertheit zu beachten. Da unterschiedliche Methoden zu unterschiedlich starker Überlappung oder Balanciertheit führen können, kann und sollte im SAP die Entscheidungsstruktur für die Auswahl des Verfahrens beschrieben werden.

Für die Einbindung weiterer Register sollten das Protokoll und der SAP für die Registerstudie zur AbD den Ausgangspunkt darstellen. Die Auswertung kann für jedes Register separat erfolgen, die gemeinsame Auswertung ist als Metaanalyse der einzelnen Registerergebnisse möglich. Für die Auswertung innerhalb des jeweiligen Registers gelten die zuvor beschriebenen Grundsätze gleichermaßen. Bei der Interpretation der Ergebnisse der AbD ist die mögliche Verzerrung aufgrund des nicht randomisierten Vergleichs zu beachten. Insbesondere ist die Verwendung von Schwellenwerten für Konfidenzintervalle (Test auf verschobene Nullhypothese) unter Berücksichtigung der konkreten Datenqualität erforderlich.

Fazit

Das Konzept zur AbD für Iptacopan hat folgende Komponenten:

PICO

Tabelle 1: PICO der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

| | |
|---|--|
| P(opulation) | therapienaive Erwachsene mit PNH, die eine hämolytische Anämie aufweisen ^a |
| I(ntervention) | Iptacopan ^{b, c} |
| C(omparison) | Eculizumab oder Ravulizumab ^{b, c, d, e} |
| O(utcome) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Mortalität <ul style="list-style-type: none"> ▫ Gesamtüberleben ▪ Morbidität <ul style="list-style-type: none"> ▫ Transfusionsvermeidung ▫ schwere unerwünschte vaskuläre Ereignisse (MAVE) ▫ Fatigue, gemessen mit einem validierten Instrument ▫ Symptome der Durchbruchhämolyse^f ▫ weitere Symptome, gemessen mit einem validierten Instrument ▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen mit einem validierten Instrument ▪ Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▫ schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Gesamtrate) ▫ Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (Gesamtrate) ▫ spezifische unerwünschte Ereignisse (mit Angabe des jeweiligen Schweregrads) <ul style="list-style-type: none"> - Meningokokken-Infektionen - weitere Infektionen |
| <p>a. Es wird davon ausgegangen, dass vom Anwendungsgebiet nur behandlungsbedürftige, terapienaive Patientinnen und Patienten mit PNH und klinischen Symptomen einer Hämolyse umfasst sind. Patientinnen und Patienten mit begleitend auftretendem Knochenmarkversagen – auch im Rahmen einer aplastischen Anämie – werden hier nicht weiter betrachtet. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird ferner davon ausgegangen, dass eine allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie mit Iptacopan nicht angezeigt ist.</p> <p>b. Die Zulassung und Dosierungsangaben der Fachinformation der Wirkstoffe sind zu berücksichtigen; Abweichungen sind gesondert zu begründen.</p> <p>c. Es wird vorausgesetzt, dass sowohl im Interventions- als auch im Kontrollarm unterstützende Maßnahmen entsprechend dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse durchgeführt werden.</p> <p>d. Die Fortführung einer unzureichenden Therapie stellt bei bestehenden Optimierungsmöglichkeiten nicht die zweckmäßige Vergleichstherapie dar. Es wird davon ausgegangen, dass bei der Behandlung mit Eculizumab oder Ravulizumab bei Bedarf mögliche Dosisanpassungen in Form einer Anpassung des Dosisintervalls ausgeschöpft werden.</p> <p>e. Der Zusatznutzen kann gegenüber einer der genannten alternativen Therapieoptionen nachgewiesen werden; in der Regel kann dies im Rahmen einer Single-Komparator-Studie erfolgen.</p> <p>f. Für den Endpunkt ist eine Operationalisierung zu wählen, in die keine nicht patientenrelevanten Komponenten in Form von Laborparametern eingehen.</p> <p>AbD: anwendungsbegleitende Datenerhebung; MAVE: Major Adverse Vascular Event; PICO: Population, Intervention, Comparison, Outcome; PNH: paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie</p> | |

Art und Methodik der Datenerhebung

- Für die AbD wird ein nicht randomisierter Vergleich von Iptacopan mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie als vergleichende Registerstudie empfohlen.
- Das IPIG-Register stellt eine für die AbD potenziell relevante Datenquelle dar, ermöglicht jedoch keine vergleichenden Analysen. Alternativ dazu ist eine spezifisch für die vorliegende AbD aufzusetzende Datenplattform (studienindividuelle Datenerhebung) die einzige Möglichkeit zur Beantwortung der Fragestellung der AbD zu Iptacopan.
- Es kann nicht abgeschätzt werden, ob für die Vergleichstherapie „historische“ Daten in ausreichender Qualität aus dem internationalen PNH-Register zur Verfügung stehen, die für die AbD herangezogen werden könnten.

Dauer und Umfang der Datenerhebung

- Dauer und Umfang werden bestimmt von der notwendigen Beobachtungszeit pro Patientin bzw. Patient und dem Rekrutierungsverlauf
 - Beobachtungszeit mindestens 1 Jahr
 - Die Schätzungen zur benötigten Stichprobengröße sind mit Unsicherheiten behaftet. Für die Durchführbarkeit der AbD wird die benötigte Patientenzahl auf 336 bis 3438 geschätzt. In der deutlichen Mehrheit der dargestellten Szenarien liegen die benötigten Stichprobengrößen bei unter 2000 Patientinnen und Patienten.
 - Da das IPIG-Register als globales Register angelegt ist, bietet es die Möglichkeit der Einbindung von Zentren außerhalb Deutschlands. Alternativ zum IPIG-Register sollte die spezifisch für die vorliegende AbD aufzusetzende Datenplattform (studienindividuelle Datenerhebung) ebenfalls international angelegt sein. In diesem Fall ist von einer Patientenzahl auszugehen, die die für Deutschland geschätzte Patientenzahl (ca. 110 bis 480 pro Jahr) deutlich übersteigt.

Auswertung der Datenerhebung

- Auswertung mit adäquater, ausreichend präspezifizierter Adjustierung für Confounder
- Interpretation der Ergebnisse unter Berücksichtigung der möglichen Verzerrung aufgrund des nicht randomisierten Vergleichs; insbesondere Verwendung von Schwellenwerten für Konfidenzintervalle (Test auf verschobene Nullhypothese) unter Berücksichtigung der konkreten Datenqualität
- Vereinheitlichung des Beobachtungsstarts der vergleichenden Datenerhebung durch Etablierung entsprechender Maßnahmen, z. B. mittels Target Trial Emulation

Registerbasierte RCT als inhaltlich sinnvolle Option

AbDs sind gemäß derzeitiger gesetzlicher Vorgaben als Studien ohne Randomisierung durchzuführen. Daraus ergeben sich erhöhte Anforderungen an den Umfang der Datenerhebung, zum einen wegen der erforderlichen zusätzlichen Erhebung der relevanten Confounder, zum anderen wegen der höheren Fallzahl, damit unter Berücksichtigung der verschobenen Nullhypothese ein ausreichend großer Effekt gezeigt werden kann. Die Durchführung einer randomisierten Registerstudie könnte die erforderliche Fallzahl deutlich reduzieren und somit die Machbarkeit der AbD erhöhen.

1 Hintergrund

Auftrag zur Konzeptentwicklung für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung zu Iptacopan

Anwendungsbegleitende Datenerhebungen (AbDs) können gemäß § 35a Abs. 3b SGB V vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) für Arzneimittel für seltene Leiden (Orphan Drugs) sowie für Arzneimittel mit bedingter Zulassung oder Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen beauftragt werden. Ziel einer AbD ist es, die Evidenzgrundlage für die Bewertung des Zusatznutzens zu verbessern [1]. Hierfür sind vergleichende Untersuchungen erforderlich [2]. Dementsprechend kann der G-BA zu einer indikationsbezogenen Datenerhebung ohne Randomisierung fordern (§ 35a Abs. 3b Satz 6 SGB V). Zum anderen ist im Falle der Forderung einer AbD auch für Orphan Drugs ein Dossier zum Nachweis des Zusatznutzens gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie vorzulegen (§ 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V).

Mit Beschluss vom 01.08.2024 hat der G-BA ein Verfahren zur Forderung einer AbD und von Auswertungen nach § 35a Abs. 3b Satz 6 SGB V für den Wirkstoff Iptacopan zur Behandlung therapienaiver Erwachsener mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH) eingeleitet [3]. Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) wurde in diesem Zusammenhang mit der Erstellung eines Konzepts für eine AbD und Auswertungen beauftragt.

Zu Iptacopan läuft derzeit ein Nutzenbewertungsverfahren beim G-BA [4]. Die Beschlussfassung des G-BA zur frühen Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 1 Satz 11 i. V. m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO (Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden) erfolgt im Dezember 2024.

Das vorliegende AbD-Konzept wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Das AbD-Konzept wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

2 Fragestellung des Berichts

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Erstellung eines Konzepts für eine AbD und Auswertung für den Wirkstoff Iptacopan in der Behandlung von therapienaiven Erwachsenen mit PNH, die eine hämolytische Anämie aufweisen.

Das Konzept soll der Vorbereitung eines Beschlusses nach § 35a Abs. 3b SGB V dienen und insbesondere Anforderungen enthalten an:

- die Art, die Dauer und den Umfang der Datenerhebung,
- die Fragestellung (Population, Intervention, Comparison, Outcome [PICO]-Schema), die Gegenstand der Datenerhebung und von Auswertungen sein soll, einschließlich der zu erfassenden patientenrelevanten Endpunkte,
- die Methodik der Datenerhebung und
- die Auswertung durch den pharmazeutischen Unternehmer (pU).

Für die Anforderungen an das Konzept soll berücksichtigt werden, dass aussagekräftige Ergebnisse u. a. zu folgendem für die frühe Nutzenbewertung relevanten Gesichtspunkt erzielt werden können:

- Daten zu patientenrelevanten Endpunkten, die eine Beurteilung des langfristigen Zusatznutzens und -schadens einer Behandlung mit Iptacopan gegenüber bestehenden Therapiealternativen für die vom G-BA konkretisierte Patientenpopulation erlauben

Der G-BA hat hierfür folgende zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt:

- Eculizumab oder Ravulizumab

Der G-BA macht dabei folgende Hinweise:

- Die Zulassung und Dosierungsangaben der Fachinformation der Wirkstoffe sind zu berücksichtigen; Abweichungen sind gesondert zu begründen.
- Es wird vorausgesetzt, dass sowohl im Interventions- als auch im Kontrollarm unterstützende Maßnahmen entsprechend dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse durchgeführt werden.
- Es wird davon ausgegangen, dass vom vorgelegten Anwendungsgebiet nur behandlungsbedürftige Patientinnen und Patienten mit PNH und klinischen Symptomen einer Hämolyse umfasst sind. Patientinnen und Patienten mit begleitend auftretendem Knochenmarkversagen – auch im Rahmen einer aplastischen Anämie – werden hier nicht weiter betrachtet.

- Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird ferner davon ausgegangen, dass eine allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie mit Iptacopan nicht angezeigt ist.
- Die Fortführung einer unzureichenden Therapie stellt bei bestehenden Optimierungsmöglichkeiten nicht die zweckmäßige Vergleichstherapie dar. Es wird davon ausgegangen, dass bei der Behandlung mit Eculizumab oder Ravulizumab bei Bedarf mögliche Dosisanpassungen in Form einer Anpassung des Dosisintervalls ausgeschöpft werden.
- Die zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst mehrere, alternative Therapieoptionen. Diese alternativen Therapieoptionen sind für die Vergleichstherapie gleichermaßen zweckmäßig. Der Zusatznutzen kann gegenüber einer der genannten alternativen Therapieoptionen nachgewiesen werden; in der Regel kann dies im Rahmen einer Single-Komparator-Studie erfolgen.

3 Projektverlauf

Der G-BA hat am 01.08.2024 das IQWiG mit der Erstellung eines Konzepts für eine AbD und Auswertung zum Zwecke der Vorbereitung eines Beschlusses nach § 35a Abs. 3b SGB V zu Iptacopan beauftragt.

Die Erarbeitung des AbD-Konzepts wurde auf Basis einer internen Projektskizze vorgenommen. Dieser Bericht wird an den G-BA übermittelt und mit dem Beschluss des G-BA auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

4 Methoden

Die Erarbeitung des Konzepts für eine AbD und Auswertung für den Wirkstoff Iptacopan zum Zwecke der Nutzenbewertung wurde durch folgende Bausteine unterstützt:

Fokussierte Informationsbeschaffung

Recherche nach laufenden, geplanten und abgeschlossenen Datenerhebungen zu Iptacopan

In folgenden Quellen wurde nach laufenden und geplanten Datenerhebungen zu Iptacopan gesucht:

- Suche auf den Webseiten der Zulassungsbehörden European Medicines Agency (EMA) und Food and Drug Administration (FDA) und in den Heads of Medicines Agencies-European Medicines Agency Catalogues of real-world data sources and studies (HMA-EMA/RWD-Catalogues)
- Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, European Union (EU) Clinical Trials Register und Clinical Trials Information System (CTIS)

In den folgenden Quellen wurde nach abgeschlossenen Datenerhebungen zu Iptacopan gesucht:

- Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov und EU Clinical Trials Register
- HMA-EMA/RWD-Catalogues
- Website des G-BA zur Nutzenbewertung von Iptacopan nach § 35a SGB V

Darüber hinaus wurde geprüft, ob zusätzliche relevante Dokumente vorliegen, die in den Studienregistereinträgen referenziert sind. Zusätzlich erfolgte eine orientierende Websuche mit den Studiennamen.

Recherche nach Indikationsregistern

Für die Recherche nach Indikationsregistern wurde das Rechercheergebnis des IQWiG-Auftrags I23-07 (Iptacopan [paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie]; Bewertung gemäß §35a SGB V; Recherche nach Indikationsregistern; Stand 31.08.2023) [5] herangezogen und auf Basis dessen eine Update-Recherche durchgeführt.

In folgenden Quellen wurde nach Indikationsregistern gesucht:

- bibliografische Datenbank
 - MEDLINE
- Studienregister
 - ClinicalTrials.gov
 - Deutsches Register Klinischer Studien (DRKS)

Darüber hinaus wurden weitere Informationsquellen herangezogen:

- Portale mit Angaben zu Indikationsregistern
 - Registerdatenbank der medizinischen Register in Deutschland
 - Orphanet
 - HMA-EMA/RWD-Catalogues
- gezielte Websuche

Für das Konzept zur AbD gelten folgende Einschlusskriterien für potenziell geeignete Indikationsregister:

- Das Indikationsregister ist funktionsfähig und erfasst aktuell Daten von Patientinnen und Patienten der zu untersuchenden Patientenpopulation.
- In dem Indikationsregister werden auch Daten von Patientinnen und Patienten aus Deutschland dokumentiert.

Zu den potenziell geeigneten Indikationsregistern wurden von den Registerbetreibenden weitere Informationen per Fragebogen abgefragt.

Informationsbewertung

Einschätzung der Eignung der laufenden, geplanten und abgeschlossenen Datenerhebungen für die Beantwortung der Fragestellung der AbD

- Abgleich und Darstellung der Charakteristika der abgeschlossenen, laufenden und geplanten Datenerhebungen mit der Fragestellung der AbD; Beschreibung der Teile der Fragestellung, die von diesen Datenerhebungen adressiert werden, und der Teile, für die aus diesen Erhebungen keine Information zu erwarten ist

Einschätzung der Eignung der Indikationsregister für die AbD

- Beurteilung der Qualität der Indikationsregister auf Basis der Kriterien des Rapid Reports „Konzepte zur Generierung versorgungsnaher Daten zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V“ (A19-43 [2])
- Abgleich der Datenerhebung in den Indikationsregistern mit der Fragestellung der AbD

Konzeptentwicklung

Basierend auf der Eignungsprüfung der Indikationsregister und unter Berücksichtigung der abgeschlossenen, laufenden und geplanten Datenerhebungen werden Art, Dauer und Umfang sowie die Datenauswertung der AbD konzeptionell beschrieben. Dem Konzept werden die im Rapid Report A19-43 beschriebenen inhaltlichen und methodischen Anforderungen an eine versorgungsnaher Datenerhebung zugrunde gelegt.

5 Ergebnisse

5.1 Informationsbedarf für die Nutzenbewertung von Iptacopan

Die Zulassung von Iptacopan basiert auf Daten der Studien CLNP023C12302 (APPLY-PNH) und CLNP023C12301 (APPOINT-PNH).

Bei der Studie APPLY-PNH handelt es sich um eine randomisierte, vergleichende Phase-III-Studie, in der eine Monotherapie mit Iptacopan gegenüber einem gegen den Komplementfaktor C5 gerichteten Antikörper (Eculizumab, Ravulizumab) bei Patientinnen und Patienten mit PNH verglichen wurde, die trotz vorausgegangener Behandlung mit einem C5-Antikörper eine bestehende Restanämie aufwiesen [6]. Bei der Studie APPOINT-PNH handelt es sich um eine offene, 1-armige Phase-III-Studie, in der eine Monotherapie mit Iptacopan bei nicht mit C5-Antikörpern vorbehandelten Patientinnen und Patienten mit PNH untersucht wurde (therapienaive Patientinnen und Patienten) [6]. Unterstützend wurden für die Zulassung 2 offene, 2-armige Phase-II-Studien herangezogen, in die entweder vorbehandelte oder therapienaive Erwachsene mit PNH eingeschlossen wurden. In beiden Studien erfolgte eine Anwendung von Iptacopan als Monotherapie in jeweils unterschiedlichen Dosierungen (CLNP023X2201 [7] und CLNP023X2204 [8]).

Im Rahmen einer Studienrecherche durch den G-BA wurden für therapienaive Erwachsene mit PNH keine für den notwendigen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeigneten Studien identifiziert. Auf Basis dieser Datenlage ist davon auszugehen, dass zum jetzigen Zeitpunkt keine vergleichenden Daten für eine Behandlung mit Iptacopan gegenüber bestehenden Therapiealternativen für therapienaive Erwachsene mit PNH vorliegen und dass unter Berücksichtigung der derzeitigen Studienplanungen keine Verbesserung der Evidenzlage erwartet werden kann [9].

5.2 Fragestellung der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

Aus dem bestehenden Informationsbedarf ergibt sich folgende Fragestellung, die mit der AbD adressiert werden soll:

- Beurteilung des langfristigen Zusatznutzens und -schadens einer Behandlung mit Iptacopan gegenüber bestehenden Therapiealternativen für die vom G-BA konkretisierte Patientenpopulation

Iptacopan ist zugelassen als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit PNH, die eine hämolytische Anämie aufweisen.

Bei der vorliegenden Indikation handelt es sich um eine seltene, erworbene Erkrankung hämatopoetischer Stammzellen des Knochenmarks mit variabler klinischer Ausprägung [10-12]. Die PNH wird durch somatische Mutationen im Phosphatidyl-Inositol-Glykan(PIG)-A-Gen

in einer oder mehreren multipotenten hämatopoetischen Stammzelle(n) verursacht, die eine fehlende oder verminderte Synthese von Glycosyl-Phosphatidyl-Inositol(GPI)-Ankern und Expression GPI-verankerter Proteine zur Folge hat. Zu diesen Proteinen zählen insbesondere die beiden Proteine CD55 und CD59, die hemmend in die Kaskade der Komplementaktivierung eingreifen. Charakteristisch für die Erkrankung infolge des Mangels dieser Transmembranös-verankerten Proteine auf einem signifikanten Anteil peripherer Blutzellen sind eine hämolytische Anämie (durch komplementvermittelte Lyse von GPI-defizienten Erythrozyten) und Thrombophilie. Die PNH-Diagnose wird durch einen durchflusszytometrischen Nachweis GPI-defizienter Zellen im peripheren Blut (PNH-Klonzellen) gestellt [11,12].

In Abhängigkeit von der klinischen Manifestation wird die PNH in 3 Gruppen unterteilt [13]:

- **Klassische PNH:** klinischer und laborchemischer Nachweis einer ausgeprägten intravasalen Hämolyse, Anzahl von Leukozyten und Thrombozyten ist (annähernd) normal, Anteil PNH-Klonzellen > 50 %
- **PNH im Rahmen anderer Knochenmarkerkrankungen:** leichte intravasale Hämolyse oft mit geringen Abweichungen in Hämolyseparametern, Anteil PNH-Klonzellen meist < 50 %, begleitendes Knochenmarkversagen (z. B. im Rahmen einer aplastischen Anämie)
- **Subklinische PNH:** keine klinischen oder laborchemischen Zeichen einer Hämolyse, Anteil PNH-Klonzellen < 10 %, häufiger bei aplastischer Anämie beobachtbar

Eine isolierte PNH wird als „klassische PNH“ bezeichnet. Klassische Manifestation der PNH ist eine Hämoglobinurie, die zum Zeitpunkt der Erstdiagnose jedoch nur bei weniger als 1 Drittel der Patientinnen und Patienten nachweisbar ist. Patientinnen und Patienten zeigen Anämie-typische Symptome, wie z. B. Fatigue und Belastungsdyspnoe. Ferner gehören überwiegend venöse Thrombosen sowohl in typischen als auch atypischen Lokalisationen (z. B. in der Leber) zum Krankheitsbild [11]. Ohne spezifische Therapiemaßnahme sind etwa 40 % bis 67 % aller PNH-assoziierten Todesfälle auf thromboembolische Komplikationen zurückzuführen [14]. Daneben treten auch chronische Nierenerkrankungen häufig im Krankheitsverlauf einer PNH auf. Bei ca. 2 Drittel aller Patientinnen und Patienten mit PNH zeigt sich bereits zu Beginn einer PNH-spezifischen Behandlung eine Nierenfunktionseinschränkung, bei 21 % ist diese in einem fortgeschrittenem Stadium [15].

Bei der Mehrheit der Patientinnen und Patienten mit PNH und begleitender Funktionsstörung des Knochenmarks (z. B. bei aplastischer Anämie) finden sich keine Zeichen einer intravasalen Hämolyse (subklinische PNH-Klone) oder lediglich eine leicht gesteigerte intravasale Hämolyse (Anteil PNH-Klonzellen < 50 %). In diesen Fällen ist das begleitende Knochenmarkversagen, nicht die PNH, das dominierende Krankheitsbild der Patientinnen und Patienten und das Vorliegen der Hämolyse primär ein Zufallsbefund [13,16,17]. Dies liegt darin begründet, dass

das Auftreten und die Schwere klinischer Symptome mit der Klongröße korreliert [11,16]. Laut Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) zur Indikation PNH entwickeln 10 % bis 20 % der Patientinnen und Patienten mit aplastischer Anämie im Verlauf ihrer Erkrankung jedoch eine manifeste hämolytische PNH [11]. Hierbei entspricht die klinische Präsentation der Patientinnen und Patienten aufgrund einer Zunahme der PNH-Klongröße der einer „klassischen PNH“; die behandlungsbedürftige PNH steht dann im Vordergrund [11,13,16].

Die Indikation zur Einleitung einer Therapie mit Komplementinhibitoren ergibt sich durch eine klinisch relevante Hämolyse mit Beurteilung des klinischen Gesamtbildes und wird nicht allein anhand eines Nachweises von PNH-Klonzellen im peripheren Blut gestellt [11,16]. Zusätzlich zur gezielten medikamentösen Inhibition der (proximalen / terminalen) Komplementkaskade sollen unterstützende Maßnahmen durchgeführt werden (z. B. Substitution von Erythrozytenkonzentraten, Folsäure, Vitamin B₁₂ und Eisen, prophylaktische Antikoagulation sowie frühzeitige antibiotische Therapie bakterieller Infektionen) [11].

Aus der Konkretisierung des Auftrages des G-BA [18], der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und den zuvor beschriebenen klinischen Aspekten der Erkrankung ergibt sich das in der folgenden Tabelle beschriebene PICO-Schema.

Tabelle 2: PICO der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

| | |
|---|---|
| P(opulation) | therapienaive Erwachsene mit PNH, die eine hämolytische Anämie aufweisen ^a |
| I(ntervention) | Iptacopan ^{b, c} |
| C(omparison) | Eculizumab oder Ravulizumab ^{b, c, d, e} |
| O(utcome) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Mortalität <ul style="list-style-type: none"> ▫ Gesamtüberleben ▪ Morbidität <ul style="list-style-type: none"> ▫ Transfusionsvermeidung ▫ schwere unerwünschte vaskuläre Ereignisse (MAVE) ▫ Fatigue, gemessen mit einem validierten Instrument ▫ Symptome der Durchbruchhämolysen^f ▫ weitere Symptome, gemessen mit einem validierten Instrument ▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen mit einem validierten Instrument ▪ Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▫ schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Gesamtrate) ▫ Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (Gesamtrate) ▫ spezifische unerwünschte Ereignisse (mit Angabe des jeweiligen Schweregrads) <ul style="list-style-type: none"> - Meningokokken-Infektionen - weitere Infektionen |
| <p>a. Es wird davon ausgegangen, dass vom Anwendungsgebiet nur behandlungsbedürftige, terapienaive Patientinnen und Patienten mit PNH und klinischen Symptomen einer Hämolyse umfasst sind. Patientinnen und Patienten mit begleitend auftretendem Knochenmarkversagen – auch im Rahmen einer aplastischen Anämie – werden hier nicht weiter betrachtet. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird ferner davon ausgegangen, dass eine allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie mit Iptacopan nicht angezeigt ist.</p> <p>b. Die Zulassung und Dosierungsangaben der Fachinformation der Wirkstoffe sind zu berücksichtigen; Abweichungen sind gesondert zu begründen.</p> <p>c. Es wird vorausgesetzt, dass sowohl im Interventions- als auch im Kontrollarm unterstützende Maßnahmen entsprechend dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse durchgeführt werden.</p> <p>d. Die Fortführung einer unzureichenden Therapie stellt bei bestehenden Optimierungsmöglichkeiten nicht die zweckmäßige Vergleichstherapie dar. Es wird davon ausgegangen, dass bei der Behandlung mit Eculizumab oder Ravulizumab bei Bedarf mögliche Dosisanpassungen in Form einer Anpassung des Dosisintervalls ausgeschöpft werden.</p> <p>e. Der Zusatznutzen kann gegenüber einer der genannten alternativen Therapieoptionen nachgewiesen werden; in der Regel kann dies im Rahmen einer Single-Komparator-Studie erfolgen.</p> <p>f. Für den Endpunkt ist eine Operationalisierung zu wählen, in die keine nicht patientenrelevanten Komponenten in Form von Laborparametern eingehen (zur Erläuterung siehe Abschnitt 5.5.2).</p> <p>AbD: anwendungsbegleitende Datenerhebung; MAVE: Major Adverse Vascular Event; PICO: Population, Intervention, Comparison, Outcome; PNH: paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie</p> | |

Die in Tabelle 2 dargestellten Endpunkte sind im Rahmen der AbD jeweils in einer geeigneten und patientenrelevanten Operationalisierung zu erheben.

5.3 Verfügbare Datenquellen

Ob die Durchführung einer AbD sinnvoll ist, ist unter anderem davon abhängig, welche der bestehenden Informationslücken zur Quantifizierung des Zusatznutzens ggf. durch bereits

abgeschlossene sowie laufende oder geplante Datenerhebungen geschlossen werden können. Bei der Planung einer AbD ist zudem relevant, ob diese Datenerhebung durch Änderung oder Erweiterung einer laufenden oder geplanten Datenerhebung erfolgen kann. Dabei sind gemäß § 35a SGB V insbesondere die Datenerhebungen von Bedeutung, die sich aus Vorgaben der Zulassungs- und Genehmigungsbehörden ergeben. Darüber hinaus ist relevant, ob für die AbD bereits geeignete Indikationsregister für die Datenerhebung zur Verfügung stehen, denn dies kann die Zeit bis zum Beginn der AbD deutlich verkürzen.

Im Folgenden wird daher zunächst das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu laufenden, geplanten und abgeschlossenen Datenerhebungen beschrieben und analysiert (Abschnitte 5.3.1 bis 5.3.3). Im Anschluss werden Indikationsregister beschrieben und deren Eignung für die AbD beurteilt (Abschnitt 5.4).

5.3.1 Informationsbeschaffung zu laufenden, geplanten und abgeschlossenen Datenerhebungen zu Iptacopan

Laufende und geplante Datenerhebungen aus Vorgaben der Zulassungs- und Genehmigungsbehörden wurden auf den Webseiten der EMA und der FDA recherchiert (Recherche am 19.08.2024). Für die EMA wurden der European Public Assessment Report (EPAR) [10] und der Risk Management Plan (RMP) [19] von Iptacopan berücksichtigt. Die Auflagen der FDA wurden aus dem Approval Letter von Iptacopan [20], den Angaben zu Postmarket Requirements and Commitments [21] und dem Integrated Review [22] extrahiert.

Zur Identifizierung von sowohl laufenden und geplanten als auch abgeschlossenen Datenerhebungen erfolgte eine Suche in Studienregistern (letzte Suche am 16.08.2024, Suchstrategien in Anhang B.2).

Abgeschlossene Datenerhebungen wurden zudem auf der Webseite des G-BA recherchiert (Recherche am 01.10.2024).

Zusätzliche relevante Dokumente wurden über die Sichtung der Studienregistereinträge und über eine orientierende Websuche mit den Studiennamen recherchiert.

Durch die verschiedenen Rechreschritte wurden insgesamt 6 Datenerhebungen im vorliegenden Anwendungsgebiet identifiziert (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: Identifizierte Datenerhebungen für Iptacopan

| Studie | Verfügbare Dokumente | | | |
|--|--|--|-----------------|--|
| | Zulassungs- unterlagen der EMA / FDA | Registereintrag / Ergebnisbericht aus Studienregistern | G-BA-Unterlagen | Publikation und sonstige Dokumente |
| Laufende und geplante Datenerhebungen | | | | |
| CLNP023C12001B | ja [10,19-22] | ja [23-25] / nein | nein | nein |
| CLNP023C12003 (geplant) | ja [10,19] | nein | nein | nein |
| PMR 4553-1 (geplant) | ja [20-22] | nein | nein | nein |
| CLNP023C1US01 | nein | ja [26] / nein | nein | nein |
| Abgeschlossene Datenerhebungen | | | | |
| CLNP023X2204 | ja [10,19,22] | ja / ja [8] | nein | ja [27] |
| APPOINT-PNH (CLNP023C12301) | ja [10,19-22] | ja / ja [28,29] | ja [4] | ja [6,30-32] |
| EMA: European Medicines Agency; FDA: Food and Drug Administration; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss | | | | |

5.3.2 Charakterisierung der Datenerhebungen

Laufende und geplante Datenerhebungen zu Iptacopan aus den Vorgaben der Zulassungs- und Genehmigungsbehörden

CLNP023C12001B

Die 1-armige Extensionsstudie CLNP023C12001B dient der Langzeitnachbeobachtung (mit 60-Monats-Follow-up) von Patientinnen und Patienten mit PNH, die im Rahmen interventioneller Studien (darunter APPOINT-PNH [siehe unten]) behandelt wurden und von einer Fortführung der Iptacopan-Monotherapie nach ärztlichem Ermessen profitieren können. Das Studienende wird für August 2028 erwartet. Mit Frist zu Mai 2029 soll bei der EMA und FDA eine Vorlage des finalen Studienberichts erfolgen. Primärer Endpunkt sind unerwünschte Ereignisse (UEs), sekundäre Endpunkte umfassen die Transfusionsvermeidung (in Verbindung mit anhaltendem Hämoglobin[Hb]-Spiegel von ≥ 12 g/dl), Durchbruchhämolyse sowie schwere unerwünschte vaskuläre Ereignisse (Major Adverse Vascular Events [MAVE]).

Da die Extensionsstudie nicht vergleichend angelegt ist, ist sie für den notwendigen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet.

CLNP023C12003

Die EMA beauftragt die Durchführung der Unbedenklichkeitsstudie (Post-authorisation Safety Study [PASS]) CLNP023C12003. Die geplante Studie ist eine prospektive, nicht interventionelle Kohortenstudie auf Basis von Daten des International PNH Interest Group (IPIG)-Registers zur Untersuchung des Sicherheitsrisikos von Iptacopan in der klinischen Routine. Zusätzlich dient diese Registerstudie der Bereitstellung weiterer Daten zur Anwendung in der Schwangerschaft

und zur Langzeitsicherheit sowie der Bewertung der Wirksamkeit der im Falle einer Therapie mit Iptacopan erforderlichen Maßnahmen zum Infektionsschutz. Neben der Vorlage von jährlich aktualisierten Berichten über die Unbedenklichkeit von Iptacopan (Periodic Safety Update Report [PSUR]) soll der pU den finalen Studienbericht bis zum 31.07.2030 vorlegen.

Zum Zeitpunkt der Konzepterstellung war das Studienprotokoll zur geplanten Registerstudie noch nicht verfügbar. Aus dem RMP geht hervor, dass im Rahmen der PASS ausschließlich eine Analyse jener Daten erfolgen soll, die im Register von mit Iptacopan behandelten Patientinnen und Patienten erhoben werden (ohne Kontrollgruppe), da der Zugriff des pU auf die Daten der mit Iptacopan behandelten Patientinnen und Patienten beschränkt sei. Da die geplante Studie demnach nicht vergleichend angelegt ist, ist sie nicht für den notwendigen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet.

PMR 4553-1: Studie zur Untersuchung der Langzeitsicherheit

Die FDA beauftragt die Durchführung einer prospektiven Registerstudie zur Untersuchung der Langzeitsicherheit von Iptacopan bei Erwachsenen mit PNH mit einem Follow-up von bis zu 5 Jahren. Dabei soll der pU jährlich aktualisierte PSUR (2005 bis 2028), gefolgt von einem finalen Bericht mit Frist zu Juli 2030, vorlegen. Im Rahmen dieses Ergebnisberichts soll eine Sammlung aller Sicherheitsdaten, inklusive Daten zur Dosierung, zum Impfstatus (gegen Meningokokken, Pneumokokken, Haemophilus influenzae), zu schwerwiegenden Infektionen mit bekapselten Bakterien sowie zu Begleitmedikationen, eingereicht werden.

Zum Zeitpunkt der Konzepterstellung war das Studienprotokoll zur geplanten Registerstudie noch nicht öffentlich zugänglich. Da sich die Angaben in den Auflagen der FDA allein auf Iptacopan beziehen, ist davon auszugehen, dass diese Studie nicht vergleichend angelegt und daher nicht für den notwendigen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet ist.

Laufende Datenerhebung zu Iptacopan aus der Recherche in Studienregistern

CLNP023C1US01

Die Studie CLNP023C1US01 ist eine prospektive, nicht interventionelle Kohortenstudie, in der seit Juli 2024 US-amerikanische Erwachsene mit PNH mittels Gesundheits-App Daten aus dem klinischen Versorgungsalltag jeweils über 6 Monate ab dem Zeitpunkt des Studieneinschlusses erfassen. Für einen Einschluss müssen keine klinischen Symptome einer Hämolyse vorliegen und die Entscheidung über die Einleitung PNH-spezifischer Therapien im Studienverlauf (z. B. mit Eculizumab, Ravulizumab oder Iptacopan) liegt im ärztlichen Ermessen.

Ziel der Studie ist es, die gesamte Bandbreite von Behandlungsmustern, der Symptomlast und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patientinnen und Patienten mit der Indikation PNH abzubilden. Das Studienende wird für Mai 2025 erwartet.

Diese Studie ist für die Beantwortung der Fragestellung der AbD nicht geeignet. Dies liegt darin begründet, dass die nicht interventionelle Studie nicht für einen Vergleich von Iptacopan mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie konzipiert wurde. Darüber hinaus ist die 6-monatige Dauer der Datenerhebung pro Patientin / Patient zu kurz und wichtige patientenrelevante Endpunkte, wie z. B. Nebenwirkungen, werden nicht erhoben.

Abgeschlossene Datenerhebungen zu Iptacopan

CLNP023X2204

Bei der Studie CLNP023X2204 handelt es sich um eine offene, 2-armige, randomisierte Studie zur Untersuchung der Sicherheit, Wirksamkeit, Verträglichkeit sowie der Pharmakokinetik von Iptacopan als Monotherapie bei Erwachsenen mit PNH und hämolytischer Anämie, die in den letzten 3 Monaten vor Studienbeginn keine Behandlung mit Komplementinhibitoren erhalten haben. Es wurden 2 verschiedene Dosierungen von Iptacopan bei insgesamt 13 Patientinnen und Patienten untersucht. Primärer Endpunkt der Studie ist der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verminderung des Laktatdehydrogenase(LDH)-Spiegels um > 60 % im Vergleich zu Studienbeginn oder mit einem LDH-Spiegel < 1,5 x Upper-Limit-of-Normal (ULN) zu einem beliebigen Zeitpunkt bis einschließlich Woche 12.

Dadurch, dass Iptacopan in beiden Studienarmen gegeben wurde, ist die Studie nicht für den notwendigen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet.

APPOINT-PNH

Bei der Studie APPOINT-PNH handelt es sich um eine 1-armige Studie zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit einer 24-wöchigen Monotherapie mit Iptacopan bei Erwachsenen mit PNH und hämolytischer Anämie (LDH-Spiegel > 1,5 x ULN, Hb-Spiegel < 10 g/dl), die nicht mit einem Komplementinhibitor vorbehandelt waren (N = 40). Die Patientinnen und Patienten konnten die Behandlung mit Iptacopan nach Woche 24 in einer 24-wöchigen Extensionsphase fortsetzen, wenn sie von der Behandlung profitierten. Primärer Endpunkt der Studie ist der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Anstieg des Hb-Werts um ≥ 2 g/dl bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung. Sekundäre Endpunkte sind u. a. Transfusionsvermeidung, Durchbruchhämolysen, Veränderung im Functional Assessment of Chronic Illness Therapy(FACIT)-Fatigue-Score und MAVEs.

Da diese Studie nicht vergleichend angelegt ist, ist sie für den notwendigen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet.

5.3.3 Konsequenzen aus den vorliegenden Datenerhebungen

Zusammenfassend wurden 4 laufende oder geplante und 2 abgeschlossene Datenerhebungen zu Iptacopan identifiziert. Alle 6 Studien sind nicht vergleichend oder nicht auf den Vergleich

mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie angelegt, sodass sie für die AbD keine geeignete Datenquelle sind.

Insgesamt sind weder die abgeschlossenen noch die derzeit laufenden und geplanten Studien geeignet, die bestehenden Evidenzlücken zu schließen.

5.4 Register als potenzielle Datenquelle für die anwendungsbegleitende Datenerhebung

Die im Rapid Report A19-43 des IQWiG dargestellte Analyse der Konzepte zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V hat ergeben, dass neben der studienindividuellen Datenerhebung insbesondere Register eine geeignete Datenquelle für eine AbD darstellen können [2]. Voraussetzung hierfür ist, dass das jeweilige Register die notwendigen Daten in ausreichender Qualität zur Verfügung stellen kann. Dies umfasst neben der Datenerhebung u. a. die Planung, Auswertung und Publikation der Ergebnisse der zugehörigen Registerstudie. Eine Registerstudie in einem geeigneten Register stellt eine strukturierte Umsetzung der AbD dar.

Nachfolgend wird zunächst das Ergebnis der Suche nach potenziell geeigneten Registern für die AbD beschrieben (Abschnitt 5.4.1). Die so identifizierten Register werden in Abschnitt 5.4.2 charakterisiert. Die Prüfung der identifizierten Register hinsichtlich ihrer Eignung für eine AbD zu Iptacopan zum Zwecke der Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3b SGB V ist in Abschnitt 5.4.3 beschrieben.

5.4.1 Ergebnis der Recherche nach Indikationsregistern

Wie in Kapitel 4 beschrieben, wurde für die Recherche nach Indikationsregistern das Rechercheergebnis des IQWiG-Auftrags I23-07 (Iptacopan [paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie]; Bewertung gemäß § 35a SGB V; Recherche nach Indikationsregistern; Stand 31.08.2023) [5] herangezogen und auf Basis dessen eine Update-Recherche durchgeführt. Die so identifizierten Indikationsregister (letzte Recherche am 12.08.2024) wurden dahin gehend geprüft, ob sie gemäß Einschlusskriterien eine potenzielle Datenquelle für die AbD darstellen. Die Dokumentation der Informationsbeschaffung findet sich in Anhang A und Anhang B.

Durch die Suche wurden 3 Register identifiziert, in die Patientinnen und Patienten in der Indikation PNH eingeschlossen werden (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4: Ergebnisse der Recherche nach Indikationsregistern^a

| | Verfügbare Dokumente ^b | | |
|--|--|----------------------------|--------------------|
| | Vollpublikation (in Fachzeitschriften) | Eintrag in Studienregister | Sonstige Dokumente |
| Identifizierte Indikationsregister | | | |
| AA-BMF-Register | nein | nein | ja [33-36] |
| Internationales PNH-Register | ja [37,38] | ja [39] | ja [40-42] |
| IPIG-Register | nein | ja [43] | nein |
| a. nach Anwendung der oben genannten Einschlusskriterien b. um Dokumente ergänzt, die von den Registerbetreibenden im Rahmen der Recherche nach Indikationsregistern (I23-07 [5]) zur Verfügung gestellt wurden AA-BMF: Aplastische Anämien-Bone Marrow-Failure Syndrome, PNH: paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie, IPIG: International PNH Interest Group | | | |

5.4.2 Charakterisierung der Register

Register für Aplastische Anämien und Bone-Marrow-Failure Syndrome

Das Register für Aplastische Anämien und Bone-Marrow-Failure Syndrome (AA-BMF-Register) existiert seit 2021 und ist als Weiterentwicklung aus dem im Jahr 2015 etablierten Aachener Telomeropathie-Register hervorgegangen. Eingeschlossen werden Patientinnen und Patienten jeden Alters mit aplastischer Anämie, PNH mit begleitender aplastischer Anämie (AA/PNH-Overlap-Syndrome) sowie mit seltenen angeborenen aplastischen Syndromen (z. B. Telomeropathien). Ziel ist die Erfassung von klinischen Daten im Langzeitverlauf zu Diagnostik, Therapieabfolgen, Therapieansprechen und Therapiefolgen. Als langfristiges Ziel ist die Entwicklung neuer Behandlungsstrategien und die Verbesserung der Versorgung der Betroffenen genannt [35,36].

Finanziert wird das AA-BMF-Register durch Eigen- und Drittmittel der Uniklinik RWTH Aachen [36]. Da die Registerbetreibenden zurückmelden, dass der Fokus des Registers vorrangig auf aplastischen Anämien liegt und mit Stand August 2024 lediglich 15 Patientinnen und Patienten mit PNH im Register eingeschlossen waren, eignet sich das AA-BMF-Register nicht als primäre Datenquelle für die Durchführung der AbD und wird daher nachfolgend nicht weiter betrachtet.

Internationales PNH-Register

Das internationale PNH-Register wurde im Jahr 2004 durch Alexion Pharmaceuticals initiiert. [42]. Als Auflage der FDA mit Zulassung von Eculizumab [44] wurden in das internationale Register seit 2007 Patientinnen und Patienten jeden Alters mit PNH-Diagnose (Nachweis PNH-Klongröße $\geq 1\%$) eingeschlossen, die mit Eculizumab behandelt wurden. Erweitert wurde das Register 2019 um Patientinnen und Patienten mit Ravulizumab-Therapie [42]. Das Ende der Laufzeit des internationalen PNH-Registers ist auf den 31.12.2024 datiert.

Finanziert und betrieben durch Alexion Pharmaceuticals waren Ziele des internationalen PNH-Registers die Überwachung der Langzeitsicherheit von Eculizumab und Ravulizumab sowie die Sammlung von Daten u. a. zu PNH-Progression, Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität (über die patientenberichteten Endpunkte [PROs] FACIT-Fatigue und European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 [EORTC QLQ-C30]) und Nebenwirkungen [42]. Gemäß Registerprotokoll erfolgte die Erfassung dieser Endpunkte zu festen Erhebungszeitpunkten (Zeitpunkt des Einschlusses, anschließend alle 6 Monate und, sofern zutreffend, bei Widerruf der Einwilligung sowie 8-Wochen- und 16-Wochen-Follow-up nach Therapieabbruch).

Mit Stand Herbst 2022 nahmen Zentren aus 17 Ländern, an denen Patientinnen und Patienten mit PNH behandelt wurden, aktiv am Register teil, und Daten von über 5700 Patientinnen und Patienten waren dokumentiert [5]. Etwa 2 Drittel der registrierten Patientinnen und Patienten stammten aus Europa [38].

In Anbetracht des geplanten Endes der Laufzeit des internationalen PNH-Registers kann das Register nicht als primäre Datenquelle für die Durchführung von Studien zur Beantwortung der Fragestellung der AbD dienen und wird daher im Folgenden nicht weiter betrachtet.

International PNH Interest Group-Register

Das IPIG-Register wird seit Mai 2024 von der IPIG, einem internationalen Non-Profit-Netzwerk aus klinischen Expertinnen und Experten in der Indikation PNH, betrieben. Dabei handelt es sich um eine Fortsetzung des internationalen PNH-Registers (siehe oben) [39,43]. Es ist das Ziel, Daten zu allen Patientinnen und Patienten mit PNH-Diagnose, unabhängig vom jeweiligen Krankheitsstadium, Behandlungsstatus (vorbehandelt: ja / nein) und von der Art der Therapie, zu erfassen. Zu diesem Zweck sollen in der Versorgung Daten zu klinischen Endpunkten, PROs, zur Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen sowie zur Langzeitsicherheit (im Falle einer Therapie mit Komplementinhibitoren) gesammelt werden. Die Erhebung von Patientendaten findet bei Aufnahme in das Register und im weiteren Verlauf alle 6 Monate statt.

Patientinnen und Patienten mit Teilnahme an einer interventionellen klinischen Studie in der Indikation PNH werden nicht in das Register aufgenommen. Bei jenen, die nach der Aufnahme in das Register an einer interventionellen Studie teilnehmen, wird die Datenerhebung im IPIG-Register über den jeweiligen Zeitraum der Studienteilnahme pausiert [43].

Es besteht eine Kooperation zwischen der IPIG und mehreren pUs, die das Register finanzieren und die Registerdaten nutzen werden, um die an die jeweilige Zulassung geknüpften Auflagen der Zulassungs- und Genehmigungsbehörden zu erfüllen. Dabei sieht das IPIG-Register gemäß Registereintrag 2 Säulen der Datenerhebung vor: Im „Core“-Register wird ein zuvor definierter Kerndatensatz („core data set“) erfasst. Davon unabhängig werden in sogenannten substanzspezifischen Silos nach Initiierung durch einen pU bei Patientinnen und Patienten, die unter

Therapie mit einem PNH-spezifischen Wirkstoff stehen, sowohl der Kerndatensatz als auch zusätzliche, spezifische Variablen erhoben (z. B. bei Durchführung einer Unbedenklichkeitsstudie) [43].

5.4.3 Beurteilung der Eignung der identifizierten Register als Datenquelle für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung zum Zwecke der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

5.4.3.1 Informationsquellen zur Beurteilung der Eignung der Register

Kontaktaufnahme und Videomeeting mit Registerbetreibenden

Für die Beurteilung des IPIG-Registers hinsichtlich dessen Eignung als Datenquelle für eine AbD wurden zunächst die öffentlich verfügbaren Informationen gesichtet. Daraufhin fand mit einer Kontaktperson des Registers aus Deutschland ein Videomeeting statt, in dem über erste Punkte, darunter z. B. über den aktuellen Stand des Aufbaus des Registers, gesprochen wurde.

Im Anschluss an das Videomeeting wurde die Kontaktperson des IPIG-Registers durch Übersendung eines Fragebogens um weiterführende Informationen gebeten. Diese übermittelte den Fragebogen zur Beantwortung an das zuständige Register-Committee.

Der Fragebogen bestand aus insgesamt 3 Teilen. Abgefragt wurden Angaben zu allgemeinen Dateninhalten und Prozessen, zur Qualitätssicherung und spezifische Punkte zur Bearbeitung der vorliegenden Fragestellung.

Der Fragebogen wurde lediglich in Teilen beantwortet und ist in Anhang C aufgeführt. Da das Registerprotokoll aus Gründen der Vertraulichkeit nicht zur Verfügung gestellt wurde, konnte für die Eignungsprüfung des IPIG-Registers (siehe Abschnitt 5.4.3.2), neben dem Fragebogen, ausschließlich ein Studienregistereintrag herangezogen werden.

5.4.3.2 Eignungsprüfung unter Berücksichtigung national und international verwendeter Qualitätskriterien für Register

Gemäß Rapid Report A19-43 des IQWiG lassen sich national und international weitgehend übereinstimmende Qualitätskriterien für Register ableiten [2]. Diese Qualitätskriterien wurden der Eignungsprüfung des potenziell geeigneten IPIG-Registers zugrunde gelegt. Zudem wurde geprüft, ob der im Register erhobene Datenbestand in Umfang, Inhalt und Qualität ausreichend für die geplante AbD zu Iptacopan ist. Aufgrund des nicht zur Verfügung gestellten Registerprotokolls konnte die Prüfung der Qualitätskriterien lediglich eingeschränkt erfolgen. Dies betrifft beispielsweise erhobene Endpunkte und deren Operationalisierung.

In Anhang D ist für das IPIG-Register eine Einschätzung zur Erfüllung der Qualitätskriterien dargestellt.

International PNH Interest Group-Register

Aufgrund der internationalen Anlage des IPIG-Registers ist davon auszugehen, dass die für die Durchführung einer AbD zu Iptacopan erforderliche Anzahl behandlungsbedürftiger, therapie-naiver Patientinnen und Patienten in einem realistischen Zeitraum eingeschlossen werden kann. Die Finanzierung ist für mindestens 5 Jahre in Form einer Poolfinanzierung durch mehrere pUs gesichert.

Das IPIG-Register steht unter Aufsicht eines Register-Committees, das sowohl aus klinischen Expertinnen und Experten als auch aus Patientenvertreterinnen und -vertretern besteht. Das „Core“-Register, in dem die Erhebung des definierten Kerndatensatzes erfolgt, unterliegt der Aufsicht des Register-Committees sowie eines Stakeholder-Committees, das neben klinischen Expertinnen und Experten und Patientenvertretungen jeweils 1 Mitglied der das Register finanzierenden pUs umfasst. Da das Registerprotokoll seitens der Registerbetreibenden als vertraulich eingestuft wird und nicht zur Verfügung gestellt wurde, können Inhalt und Umfang des Kerndatensatzes nicht eingeschätzt werden. Parallel zur Datenerhebung im „Core“-Register besteht für pUs die Möglichkeit, in sogenannten Silos Daten für die Beantwortung eigener, substanzspezifischer Fragestellungen zu erheben (umfasst den Kerndatensatz und spezifische, separat für das Silo definierte Variablen). Dabei existiert für jedes der substanzspezifischen Silos ein eigenes Joint-Committee, bestehend aus Mitgliedern der IPIG und aus Mitgliedern des jeweiligen pU, das die Datenerfassung im Silo beaufsichtigt. Die in einem Silo erfassten Daten werden ausschließlich jenem pU zur Verfügung gestellt, der das jeweilige Silo aufgesetzt hat.

Gemäß Angabe der Registerbetreibenden werden die Daten aus dem „Core“-Register lediglich aggregiert in Form von Jahresberichten zur Verfügung gestellt. Dabei fließen die im Rahmen eines Silos erhobenen Kerndaten von Patientinnen und Patienten lediglich zeitlich verzögert in die Analysen ein, da dem jeweiligen pU ein 18-monatiges Exklusivitätsrecht an diesen Daten eingeräumt wird.

Die Überführung der Daten aus dem internationalen PNH-Register in das IPIG-Register erfolgt nach entsprechender Einwilligung der Patientinnen und Patienten zur Teilnahme an dem IPIG-Register. Wann das internationale PNH-Register vollständig in das IPIG-Register überführt sein wird, bleibt unklar. Seit Juli 2024 können in deutschen Zentren, die sich am Register beteiligen, neue Patientinnen und Patienten mit PNH in das IPIG-Register aufgenommen werden. Seit September / Oktober 2024 werden u. a. Daten zu PNH-spezifischen Therapien (Komplement-inhibitoren), vorherigen Therapien im Krankheitsverlauf, Gründe für einen Behandlungswechsel, Begleitbehandlungen (z. B. Bluttransfusionen) und PROs (FACIT-Fatigue, EORTC QLQ-C30, EQ-5D) dokumentiert. Die Datenerhebung erfolgt ab Einwilligung der Patientinnen und Patienten bis zum Widerruf oder bis zum Ende der Laufzeit des Registers. Gemäß Aussage der Registerbetreibenden findet die Erhebung im Versorgungsverlauf ca. alle 6 Monate statt. Da

nationalen und internationalen Empfehlungen folgend Verlaufskontrollen im Abstand von 6 bis 12 Monaten, unter laufender Komplement-blockierender Therapie in 3- bis 6-monatlichen Abständen durchgeführt werden sollten [11,45-47], erscheinen die Erhebungszeitpunkte (gekoppelt an in der klinischen Routine reguläre Monitoring-Visiten) ausreichend. Schulungen der Zentren in der Datenerhebung und -erfassung werden nach Initiierung durch ein Auftragsforschungsinstitut (Contract Research Organization) durchgeführt.

Gemäß Angaben der Registerbetreibenden ist die Abgrenzung der für die AbD relevanten Patientengruppe (siehe PICO, Tabelle 2) möglich.

Keine Durchführung vergleichender Analysen geplant

Für die AbD und die anschließende Nutzenbewertung von Iptacopan sind vergleichende Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich. Aus der Beantwortung des Fragebogens sowie einer schriftlichen Mitteilung per E-Mail durch die Registerbetreibenden geht jedoch hervor, dass nicht geplant ist, die im IPIG-Register erhobenen Daten (umfasst die Daten im „Core“-Register und in den jeweiligen Silos) für vergleichende Analysen verschiedener Therapien heranzuziehen oder zur Verfügung zu stellen. Als Grund hierfür werden Vertraulichkeitsvereinbarungen mit den pUs angeführt. Dieses Vorgehen des Registers ist nicht nachvollziehbar und deutlich kritisch hervorzuheben. Aufgrund der Erhebung von Daten zu verschiedenen PNH-spezifischen Therapien und der internationalen Anlage des IPIG-Registers stellt das Register grundsätzlich eine ideale Datenquelle für vergleichende Analysen und damit auch für die AbD dar. Die Durchführung vergleichender Analysen wird durch die Herangehensweise des Registers allerdings verhindert. Dies ist auch vor dem Hintergrund der Zulassung auf Basis von nicht vergleichenden Studien von Iptacopan gegenüber bestehenden Therapiealternativen nicht nachvollziehbar.

Neben der nicht geplanten Durchführung von vergleichenden Analysen besteht als weitere Limitation, dass die das IPIG-Register finanzierenden pUs in den relevanten aufsichtshabenden Gremien des Registers einen deutlichen Einfluss auf Art und Umfang der geplanten / laufenden Datenerhebungen nehmen. Gemäß den Angaben der Registerbetreibenden ist anzunehmen, dass das Register-Committee keine Datenerhebungen unabhängig von der Mitbestimmung und der Mitgestaltung der pUs planen und durchführen kann. Zudem hält der pU, wie in Abschnitt 5.4.2 beschrieben, ein Exklusivitätsrecht an den im jeweiligen Silo erhobenen Daten. Vor diesem Hintergrund erscheint die wissenschaftliche Unabhängigkeit des IPIG-Registers zum derzeitigen Zeitpunkt mindestens eingeschränkt zu sein.

Insofern im Register jedoch zukünftig die Durchführung vergleichender Analysen ermöglicht werden sollte, geht aus den bereitgestellten Informationen hervor, dass für die Nutzung des Registers als primäre Datenquelle für eine AbD zu Iptacopan Anpassungen erforderlich wären. Diese werden nachfolgend beschrieben.

Patientenpopulation

Das IPIG-Register ist international angelegt und wird dadurch die für Deutschland geschätzte Anzahl von Patientinnen und Patienten mit PNH deutlich übersteigen (siehe Abschnitt 5.5.2, Patientenzahlen). Im Rahmen der Beantwortung des Fragebogens machen die Registerbetreibenden keine Angabe dazu, wie viele Patientinnen und Patienten jährlich erwartet werden, die in die Fragestellung der AbD fallen. Zudem ist zum Zeitpunkt der Konzepterstellung unklar, in wie vielen Zentren und in welchen Ländern Daten im Register dokumentiert werden. Bezogen auf die aus Deutschland dokumentierten Patientinnen und Patienten gehen die Registerbetreibenden davon aus, dass die Stichprobe repräsentativ ist. Da es sich bei den am Register teilnehmenden Zentren ausschließlich um die großen, spezialisierten Zentren handelt, werden jedoch Patientinnen und Patienten, die ggf. außerhalb dieser Zentren behandelt werden, nicht im Register erfasst. Inwiefern die globale Stichprobe unter Einbindung von Zentren außerhalb Deutschlands repräsentativ für die interessierende Patientenpopulation sein wird, ist unklar. Gemäß Rückmeldung der Registerbetreibenden existiert für das Register weder ein Verfahren zur Vermeidung von ungewollter Selektion beim Patienteneinschluss noch zur Vermeidung von Doppel- oder Mehrfachregistrierungen. Es muss über geeignete Maßnahmen sichergestellt werden, dass die Stichprobe repräsentativ für die interessierende Patientenpopulation ist.

Erhebung patientenberichteter Endpunkte (Symptome und gesundheitsbezogene Lebensqualität)

Im Register werden Endpunkte zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität mit den Instrumenten FACIT-Fatigue, EORTC QLQ-C30 und EQ-5D erfasst. Der FACIT-Fatigue wurde bereits im Zuge einer vorangegangenen Dossierbewertung im Indikationsgebiet berücksichtigt [48]. Die visuelle Analogskala des EQ-5D wird ebenfalls regelhaft herangezogen. Eine Unsicherheit besteht darin, ob der krebspezifische Fragebogen EORTC QLQ-C30 die Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patientinnen und Patienten in der vorliegenden Indikation abbildet [48]. Dies wäre vom pU im Rahmen der Studienplanung darzulegen.

Mit dem QOL-AA-PNH wurde ein krankheitsspezifisches Instrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patientinnen und Patienten mit aplastischer Anämie und PNH unter Einbindung von Patientinnen und Patienten entwickelt [49,50]. Dieses ist derzeit allerdings noch nicht abschließend validiert. Für den Fall, dass die Validierung des Fragebogens in naher Zukunft abgeschlossen werden kann, ist ggf. eine Erweiterung des IPIG-Registers um diesen zu prüfen.

Erhebung unerwünschter Ereignisse

Aus den von den Registerbetreibenden im Fragebogen übermittelten Informationen geht aufgrund von Vertraulichkeitsvereinbarungen nicht hervor, in welchem Umfang UEs erhoben

werden. Die strukturierte und verpflichtende Erhebung von UEs mithilfe von Standardterminologien, idealerweise kodiert mit dem System des Medizinischen Wörterbuchs für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) ist für die notwendige Abwägung von Nutzen und Schaden von Iptacopan gegenüber der Vergleichstherapie erforderlich. Für die AbD zu Iptacopan muss daher eine standardisierte Erhebung von UEs zu festen Erhebungszeitpunkten sichergestellt sein.

Erhebung von Confoundern

Die Registerbetreibenden benennen folgende, im Register erhobene, potenzielle Confounder: Alter, Geschlecht, Krankheitsdauer (Datum der Diagnose), Vorliegen einer hohen Krankheitsaktivität (High Disease Activity [HDA], einschließlich Symptome) sowie Komorbiditäten (z. B. Knochenmarkerkrankung). Diese Confounder wurden jedoch nicht systematisch identifiziert.

Für die Durchführung eines nicht randomisierten Vergleichs ist es erforderlich, alle wichtigen Confounder (inklusive wichtiger Wechselwirkungen) vorab zu identifizieren und im Modell in angemessener Form zu berücksichtigen. Daher ist eine vollständige Erhebung der relevanten Confounder in der geplanten Registerstudie zu gewährleisten (siehe Abschnitt 5.5.3).

Sicherstellung der Richtigkeit der Daten

Im Register wird laut Auskunft der Registerbetreibenden zur Sicherstellung der Richtigkeit der Daten (neben internen und externen Audits) eine Source Data Verification durch eine Contract Research Organization durchgeführt. Konkrete Angaben dazu, in welchem Umfang diese erfolgt, liegen jedoch nicht vor. Eine Source Data Verification wäre anhand einer Stichprobe von z. B. 10 % der Datensätze sinnvoll [2]. Interne und externe Audits finden, sofern notwendig, statt. Dabei ist unklar, anhand welcher Kriterien über die Erforderlichkeit von (internen und externen) Audits entschieden wird. Diese sollten im Register regelhaft durchgeführt werden. Zusätzlich sollten diese kontinuierlichen Maßnahmen für die AbD mindestens um IT-gestützte Prüfungen und ein Query-System (systematische Klärung von Auffälligkeiten) ergänzt werden [2].

5.5 Anwendungsbegleitende Datenerhebung nach § 35a Abs. 3b SGB V

5.5.1 Art der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

5.5.1.1 Studiendesign der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

Für die Fragestellung der AbD ist die Erhebung vergleichender Daten notwendig. Der Nutzen und Schaden von Iptacopan soll mit dem von Eculizumab bzw. Ravulizumab verglichen werden. Unter der Einschränkung von § 35a Abs. 3b SGB V auf indikationsbezogene Datenerhebungen kommt dafür nur eine Datenerhebung ohne Randomisierung infrage [2].

Da der nicht randomisierte Vergleich zweier Arzneimittel ohnehin potenziell hoch verzerrt ist, sollten zusätzliche potenziell verzerrende Faktoren vermieden werden. Dazu gehört z. B. die

Verwendung unterschiedlicher Datenquellen für die Vergleichsgruppen, aber auch die Verwendung von Daten unterschiedlicher Qualität innerhalb einer Datenquelle. Letzteres könnte sich z. B. ergeben, wenn für die Vergleichsgruppe auf (unzureichende) retrospektive Daten zurückgegriffen wird, während für den Wirkstoff Iptacopan qualitativ hochwertige prospektive Daten herangezogen werden.

5.5.1.2 Datenquellen für die anwendungsbegleitende Datenerhebung

Primäre Datenquelle für die anwendungsbegleitende Datenerhebung

Derzeit stellt das IPIG-Register die einzige potenziell geeignete primäre Datenquelle für die Durchführung der AbD zu Iptacopan dar. Dem steht jedoch entgegen, dass, wie in Abschnitt 5.4.3.2 beschrieben, nicht geplant ist, vergleichende Analysen durchzuführen. Diese sind für die Evidenzgenerierung im vorliegenden Anwendungsgebiet jedoch von zentraler Bedeutung.

Da im IPIG-Register Patientinnen und Patienten mit jeglicher PNH-Therapie eingeschlossen werden und das Register international angelegt ist, kann davon ausgegangen werden, dass die für eine AbD zu Iptacopan erforderliche Anzahl an Patientinnen und Patienten erreicht wird (siehe Abschnitt 5.5.2, Patientenzahlen). Die Finanzierung des Registers ist mittels Poolfinanzierung verschiedener pUs bis auf Weiteres gesichert und die Kombination eines krankheitsspezifischen Kerndatensatzes mit individuell aufsetzbaren Datenerhebungen in Form von Silos bietet zur Durchführung einer AbD gute Voraussetzungen. Zusammenfassend wird das IPIG-Register auf Basis der vorliegenden Informationen und vorbehaltlich der notwendigen Anpassungen als eine für die AbD geeignete Datenquelle eingeschätzt.

Bei der PNH handelt es sich um eine seltene Erkrankung, für die vergleichende Daten einer Behandlung mit Iptacopan gegenüber Therapiealternativen fehlen. Auf Basis der vorliegenden Informationen ist anzunehmen, dass die für eine AbD erforderlichen Daten im IPIG-Register in ausreichender Qualität erhoben werden. Vor diesem Hintergrund ist nicht nachvollziehbar, dass diese Daten aufgrund von Vertraulichkeitsvereinbarungen nicht herangezogen werden dürfen, um die bestehende Evidenzlücke zu schließen.

Sofern die Einschränkung des IPIG-Registers auf nicht vergleichende Analysen bestehen bleibt, stellt eine spezifisch für die vorliegende AbD aufzusetzende, international angelegte Datenplattform (studienindividuelle Datenerhebung) gegenwärtig die einzige Möglichkeit zur Beantwortung der Fragestellung der AbD zu Iptacopan dar. Zu berücksichtigen ist dabei, dass eine studienindividuelle Datenerhebung für alle am IPIG-Register teilnehmenden Zentren mit der Notwendigkeit einer Doppeldokumentation und zusätzlichen Aufwänden einhergeht.

Einbindung weiterer Register

Die anwendungsbegleitende Datenerhebung kann durch die Einbindung weiterer (internationaler) Register unterstützt werden.

Voraussetzung hierfür ist, dass die im jeweiligen Register erhobenen Daten von Umfang und Qualität den Anforderungen an die AbD entsprechen und eine Auswertung gemäß den Anforderungen an die AbD durchgeführt und für die Nutzenbewertung bereitgestellt werden kann. Eine weitere Voraussetzung ist, dass die Versorgung in dem Land, in dem die Daten erhoben werden, der Versorgung in Deutschland ausreichend ähnlich ist bzw. die aus diesem Register gewonnenen Erkenntnisse auf die Situation in Deutschland übertragbar sind.

Datenerhebung und Datenauswertung

Ausgangspunkt für die Datenerhebung und Datenauswertung sollten auch für Register, die als zusätzliche Datenquellen herangezogen werden, das finalisierte Protokoll und der finalisierte statistische Analyseplan (SAP) für die Registerstudie zum Zwecke der AbD sein.

Dies umfasst insbesondere:

- die im Register erhobenen Daten (Basisdaten, Endpunkte, Confounder) einschließlich der Erhebungszeitpunkte,
- die allgemeinen und spezifischen Qualitätskriterien für Register einschließlich Schulung, Plausibilisierung und Queries zur Erreichung einer hohen Datenqualität,
- etwaige Einschlusskriterien für die rekrutierenden Zentren sowie
- die Möglichkeit einer zeitnahen und den Vorgaben des SAP folgenden Auswertung der Daten.

Um die Einbindung weiterer Register zu erleichtern, kann auf die Übermittlung von Individualdaten aus diesen Registern verzichtet werden. Stattdessen können die Auswertungen aus unterschiedlichen Registern metaanalytisch zusammengefasst werden [51]. Die Auswertung sollte für das jeweilige Register anhand des SAP zur Registerstudie für die AbD durchgeführt werden. Die Auswertung soll die Fragestellung der AbD (Vergleich von Iptacopan mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie) adressieren. Die alleinige Bereitstellung von Verlaufsdaten zu einzelnen Therapieoptionen (z. B. nur zu Iptacopan) ist nicht sinnvoll.

Zur Unterstützung des Prozesses der Datenharmonisierung sowohl bei der Datenerhebung als auch bei der Datenauswertung erscheint es sinnvoll, die in Fortier 2017 beschriebenen Maelstrom Guidelines für die Harmonisierung retrospektiver Daten analog für prospektive Daten anzuwenden [52].

5.5.2 Dauer und Umfang der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

Das IPIG-Register stellt eine für die vorliegende AbD potenziell relevante Datenquelle dar, ermöglicht derzeit allerdings keinen Vergleich von Iptacopan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Im Folgenden werden allgemeine Aspekte beschrieben, die bei Planung einer AbD für Iptacopan im IPIG-Register, insofern die Durchführbarkeit von vergleichenden

Analysen ermöglicht wird, oder in einer spezifisch für die AbD aufzusetzenden, international angelegten Datenplattform beachtet werden sollten.

Dauer der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

Die Dauer der AbD umfasst 2 Aspekte. Zum einen geht es um die Dauer der Beobachtung der einzelnen Patientinnen und Patienten, die sicherstellen soll, dass relevante Merkmale in der vorliegenden Indikation und Anwendungssituation beurteilt werden können. Dies umfasst z. B. die Symptome und gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patientinnen und Patienten während und nach der jeweiligen Therapie. Zum anderen geht es um die generelle Dauer der Datenerhebung in der Patientenpopulation, die notwendig ist, um genügend Patientinnen und Patienten bzw. Ereignisse (also die notwendige Fallzahl bzw. Ereigniszahl) einzuschließen bzw. zu beobachten und so aussagekräftige Daten für eine Quantifizierung des Zusatznutzens zu sammeln.

Die Anforderung an die patientenbezogene Beobachtungsdauer hängt von der jeweiligen Fragestellung ab, die mit der AbD beantwortet werden soll. Die Frage, ob durch die Gabe von Iptacopan eine Reduktion PNH-spezifischer Symptome gegenüber den Therapiealternativen erreicht werden kann, kann z. B. mit einer kürzeren individuellen Beobachtungsdauer beantwortet werden als die, ob sich die Nachhaltigkeit dieses Effekts zwischen den Therapiealternativen unterscheidet.

In der vorliegenden Fragestellung handelt es sich um eine seltene, erworbene Erkrankung hämatopoetischer Stammzellen des Knochenmarks. Die Therapie besteht bei hämolytischer, symptomatischer PNH in der Verabreichung von (proximalen und terminalen) Komplement-inhibitoren. Therapieziel einer Behandlung mit Iptacopan ist die Kontrolle der intra- und extravasalen Hämolyse und dadurch die Linderung von PNH-assoziierten Beschwerden. Zur Beobachtung der Nachhaltigkeit des Therapieeffekts von Iptacopan sollten die Patientinnen und Patienten für mindestens 1 Jahr nachbeobachtet werden.

Umfang der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

Aus einer nicht randomisierten Studie kann aufgrund potenziell unbekannter Confounder aus den in der Studie beobachteten Effekten erst ab einer bestimmten Effektstärke eine Aussage zum Nutzen oder Schaden einer Intervention abgeleitet werden. Eine (positive oder negative) Aussage zum Nutzen oder Schaden ergibt sich dann, wenn das Konfidenzintervall für den beobachteten Effekt ober- bzw. unterhalb einer zu definierenden Schwelle liegt (Test auf verschobene Nullhypothese). Da für die AbD die Erfüllung umfangreicher Qualitätsanforderungen Voraussetzung für die Betrachtung der Effekte ist, sollte dieser Schwellenwert deutlich unterhalb des Wertes für den „dramatischen Effekt“ (relatives Risiko [RR] von 5 bis 10 [53]) liegen, z. B. in einem Bereich von 2 bis 5 für das RR (bzw. 0,2 bis 0,5 z. B. bei mortalitätssenkenden Interventionen). Die konkrete Schwelle ergibt sich durch die Qualität

der Daten im Einzelfall, u. a. durch das Wissen über relevante Confounder. Je nach Datenlage ist eine solche Schwelle auch endpunktspezifisch, z. B. aufgrund fehlender Verblindung der Therapien oder unterschiedlicher Verzerrungsrichtung für positive bzw. negative Effekte, anzuwenden.

Annahmen für die Schätzungen zum Umfang der AbD

Zur Annäherung an die Frage, ob eine AbD prinzipiell sinnvoll durchführbar ist, kommen bei einer PNH, einer Erkrankung mit variabler klinischer Ausprägung, grundsätzlich verschiedene Endpunkte für eine orientierende Fallzahlschätzung in Betracht. Denkbar sind typische für Patientinnen und Patienten relevante Symptome einer Hämolyse, wie z. B. Fatigue, Dyspnoe, Dysphagie und Abdominalschmerz [38]. Die folgende orientierende Fallzahlschätzung beruht auf Ergebnissen zum Endpunkt Durchbruchhämolyse. Zu beachten ist jedoch, dass in die Operationalisierung dieses Endpunkts, neben Symptomen, in der Regel auch nicht patientenrelevante Komponenten in Form von Laborparametern eingehen [30,54].

Ergebnisse für den Endpunkt Durchbruchhämolyse liegen im Dossier zur Nutzenbewertung von Iptacopan aus der Studie APPEX, einem indirekten Vergleich der „APPOINT-Kohorte“ aus Studie APPOINT-PNH (Iptacopan) und einer retrospektiven „APPEX-Kohorte“, einer externen Kontrolle für die Studie APPOINT-PNH (Vergleichstherapie [Ravulizumab: N = 1; Eculizumab: N = 84]), vor [30]. Gemäß den Angaben in Modul 4 B des Dossiers ist der Endpunkt Durchbruchhämolyse operationalisiert als:

- LDH-Wert $> 1,5 \times$ ULN sowie Erhöhung des LDH-Werts im Vergleich zu den letzten 2 Messungen und
- Vorliegen von einem weiteren Kriterium:
 - massive Hämoglobinurie, Schmerzkrisen, Dysphagie oder andere klinische Anzeichen oder Symptome in Verbindung mit der PNH oder
 - Absinken des Hb-Werts um ≥ 2 g/dl gegenüber der letzten Messung oder innerhalb der letzten 15 Tage.

Eine Verminderung des Hb-Werts um ≥ 2 g/dl gegenüber der letzten Messung oder innerhalb von 15 Tagen verknüpft mit einer gleichzeitigen Erhöhung des LDH-Werts wird als nicht patientenrelevant angesehen. Für die Patientinnen und Patienten ist nicht die Verminderung des Hb-Werts in Kombination mit einem erhöhten LDH-Wert spürbar, sondern vielmehr das Auftreten der damit verbundenen Symptome. Zudem sind die mit Durchbruchhämolyse assoziierten Symptome zwar patientenrelevant, die vorliegende Operationalisierung dieses Endpunkts verknüpft die Erhebung dieser Symptome jedoch mit einer gleichzeitigen Erhöhung des LDH-Werts. Dadurch ist nicht sichergestellt, dass tatsächlich alle Symptome, die im

Rahmen einer Durchbruchhämolyse auftreten können, entkoppelt vom LDH-Wert vollständig erfasst werden (siehe auch Dossierbewertung zu Ravulizumab [48]).

Für die Interpretation der Effekte von Iptacopan auf das Auftreten und die Schwere von für die Patientinnen und Patienten relevanten Symptomen einer Durchbruchhämolyse ist im Rahmen einer AbD eine Operationalisierung notwendig, durch die eine vollständige Erfassung der Einzelsymptome (ohne Laborparameter) gewährleistet wird. Die nachfolgenden Annahmen für die Fallzahlschätzung beruhen somit auf einer davon abweichenden Operationalisierung. Vor dem Hintergrund des orientierenden Charakters der Fallzahlschätzung wird dies aber als vertretbar angesehen.

Für Iptacopan zeigt sich in der „APPOINT-Kohorte“, dass bei 2 von 40 (5,0 %) Patientinnen und Patienten mindestens 1 Durchbruchhämolyse innerhalb von 48 Wochen aufgetreten ist. Für die „APPEX-Kohorte“ wird unter Vergleichstherapie das Auftreten von mindestens 1 Durchbruchhämolyse in einem Zeitraum von 200 Tagen bei 10 von 85 (11,8 %) Patientinnen und Patienten berichtet. Nach Extrapolation auf den für die Datenerhebung relevanten Zeitraum von 1 Jahr unter der Annahme exponentialverteilter Zeiten bis zum 1. Ereignis ergibt sich für Iptacopan ein Anteil von 5,4 % und für die Vergleichstherapie ein Anteil von 20,4 % an Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Durchbruchhämolyse (nachfolgend entspricht „Ereignisanteil“ dem Anteil der Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Durchbruchhämolyse). Da auf Basis der vorliegenden Angaben Unsicherheiten bestehen, wird im Rahmen der orientierenden Fallzahlschätzung (zu Jahr 1) der Ereignisanteil im Kontrollarm von 15 % bis 25 % in Schritten von 5 Prozentpunkten variiert und das RR von 0,20 bis 0,30 in 0,02-Schritten. Dabei ergibt sich der Ereignisanteil im Interventionsarm jeweils aus dem Anteil im Kontrollarm und dem RR.

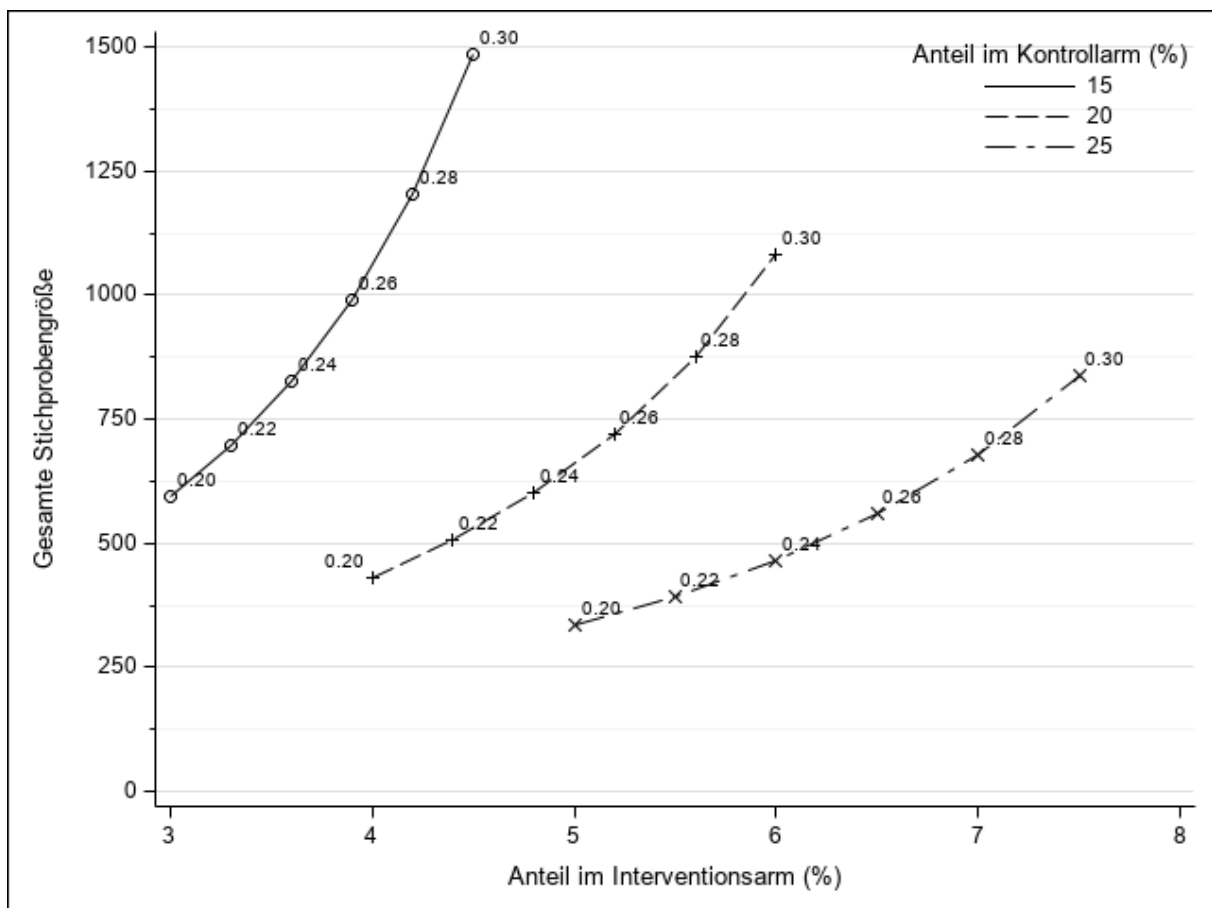
Eine weitere Unsicherheit ergibt sich aus dem noch unklaren Stellenwert der Therapie mit Iptacopan im vorliegenden Anwendungsgebiet. Da Iptacopan oral eingenommen wird, Eculizumab und Ravulizumab jedoch als intravenöse Infusionen verabreicht werden, ist denkbar, dass sich die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit PNH in Richtung einer Therapie mit Iptacopan verschiebt. Darüber hinaus besteht sowohl im IPIG-Register als auch in einer spezifisch für die AbD aufzusetzenden Datenplattform die Möglichkeit, Daten international zu erheben. Dabei ist zum Zeitpunkt der Konzepterstellung unklar, in welchen Ländern die für die vorliegende AbD interessierenden Therapien (Iptacopan bzw. Vergleichstherapie [Eculizumab, Ravulizumab]) jeweils verfügbar sind und erstattet werden. Aus vorgenannten Gründen werden im Rahmen der orientierenden Schätzungen der erforderlichen Fallzahl verschiedene Verhältnisse der Behandlungsgruppen (5:1, 3:1, 1:1, 1:3 und 1:5 [Intervention:Kontrolle]) betrachtet.

Schätzungen zum Umfang der AbD

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Schätzungen für die oben genannten verschiedenen Szenarien bei einer 1:1-Verteilung zwischen der Intervention und der Vergleichstherapie beschrieben. Die Ergebnisse für alle untersuchten Szenarien sind in Anhang E dargestellt.

Angenommen werden übliche Werte für das Signifikanzniveau ($\alpha = 2,5 \%$, 1-seitiger Test) und die Power (mindestens 80 %) sowie eine verschobene Nullhypothese ($RR \geq 0,5$). Zusätzlich wird eine Beobachtungsdauer von 12 Monaten angenommen. Die Planungen zum Umfang der AbD wurden mittels SAS (9.4, Prozedur POWER mit Statement TWOSAMPLEFREQ) für den Score-Test nach Farrington und Manning [55] durchgeführt.

Die folgende Abbildung 1 zeigt die benötigten Stichprobengrößen bei einer 1:1-Verteilung (Intervention:Kontrolle).



Anteil der Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Durchbruchhämolyse unter Vergleichstherapie von 15 % bis 25 % in Schritten von 5 Prozentpunkten; Signifikanzniveau $\alpha = 2,5 \%$; 1-seitiger Test; Power mindestens 80 %; verschobene Nullhypothese $RR \geq 0,5$; Zahlen an den Datenpunkten benennen das jeweilige RR

Abbildung 1: Benötigte Stichprobengröße bei einem Verhältnis der Behandlungsgruppen von 1:1

Die benötigten Stichprobengrößen liegen bei einer 1:1-Rekrutierung (Intervention:Kontrolle) zwischen 336 (Ereignisanteil unter Vergleichstherapie 25 %, RR = 0,20) und 1484 Patientinnen und Patienten (Ereignisanteil unter Vergleichstherapie 15 %, RR = 0,30). Im Vergleich zur 1:1-Rekrutierung ergeben sich für die Verhältnisse 5:1, 3:1, 1:3 und 1:5 (Intervention:Kontrolle) jeweils höhere Stichprobengrößen (5:1-Rekrutierung: 402 bis 1890, 3:1-Rekrutierung: 340 bis 1548, 1:3-Rekrutierung: 556 bis 2408; 1:5-Rekrutierung: 798 bis 3438 [siehe Anhang E]). Insgesamt werden in der deutlichen Mehrheit der dargestellten Szenarien unter 2000 Patientinnen und Patienten benötigt.

Patientenzahlen

Das IPIG-Register bietet durch die internationale Anlage die Möglichkeit, sowohl deutsche Zentren als auch Zentren außerhalb Deutschlands für die Rekrutierung einer ausreichenden Patientenzahl einzubinden. Voraussetzung ist jedoch die Möglichkeit vergleichender Analysen im IPIG-Register (siehe Abschnitt 5.4.3.2). Nachfolgend wird auf die Schätzung der Patientenzahlen in Deutschland, gefolgt von einer Einschätzung zur Patientenzahl bei Einbindung von Zentren außerhalb Deutschlands, eingegangen.

Zur Beurteilung der Durchführbarkeit einer AbD für Iptacopan und zum Zwecke der Prüfung der Realisierbarkeit und Angemessenheit einer Datenerhebung wurde das IQWiG mit einer Einschätzung der Patientenzahlen in Deutschland beauftragt (G23-26 [56]). Das geplante Anwendungsgebiet umfasste zum Zeitpunkt der Auftragskonkretisierung therapienaive Erwachsene mit PNH. Zusätzlich fand in der Berechnung das Kriterium der Behandlungsbedürftigkeit Berücksichtigung. Als Ergebnis wurde – ausgehend von einem generell konservativen Vorgehen aufgrund der eingeschränkten epidemiologischen Datenlage und der daraus resultierenden hohen Unsicherheit – eine Anzahl von 85 bis 144 Patientinnen und Patienten in Deutschland pro Jahr geschätzt. Für die detaillierte Beschreibung der einzelnen Berechnungsschritte und Patientenzahlen wird auf den Bericht G23-26 [56] verwiesen.

Inzwischen ist Iptacopan gemäß Fachinformation zugelassen als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit PNH, die eine hämolytische Anämie aufweisen [57]. Für das Nutzenbewertungsverfahren von Iptacopan (Orphan Drug) berechnet der pU bezogen auf die gesetzliche Krankenversicherung (GKV) eine Zielpopulation von jährlich 1216 bis 1245 Patientinnen und Patienten (G24-16 [58]). Diese Spanne umfasst Komplementinhibitor-vorbehandelte und -naive Patientinnen und Patienten. Eingeschränkt auf die Population therapienaiver Erwachsener bestimmt er eine Spanne von jährlich 404 bis 433 Patientinnen und Patienten in der GKV. Des Weiteren wurde mit Bezug auf therapienaive Erwachsene mit PNH, die eine hämolytische Anämie aufweisen, im Nutzenbewertungsverfahren von Pegcetacoplan (G24-13 [59]) durch den pU jährlich eine Anzahl von 100 bis 426 Patientinnen und Patienten in der GKV hergeleitet.

Die Schätzungen aus den 2 Nutzenbewertungsverfahren, die sich auf die Patientenpopulation der Fragestellung des vorliegenden Berichts beziehen, beruhen auf 2 unterschiedlichen GKV-Routinedatenanalysen des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung (InGef) [58,59]. Für die Untergrenze der Schätzung zu Pegcetacoplan wurde zur Operationalisierung der Patientinnen und Patienten mit hämolytischer Anämie auf eine Auswahl von Diagnosecodes gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation (ICD-10-GM) zurückgegriffen. Für die Ermittlung der entsprechenden Obergrenze der Schätzung sowie der Spanne zu Iptacopan basiert die Annäherung an die Anzahl der Betroffenen mit hämolytischer Anämie (unter den therapienaiven PNH-Patientinnen und -Patienten) hingegen im Wesentlichen auf einer Analyse des internationalen PNH-Registers von Höchsmann et al. [60] und dem darin untersuchten Vorliegen einer HDA¹.

Beide Schätzungen der Patientenzahl weisen Unsicherheiten auf [58,59]. Im Vergleich scheint allerdings die Spanne aus dem Verfahren von Pegcetacoplan der vorliegenden Unsicherheit aus den verschiedenen Vorgehensweisen zur Annäherung an die Patientinnen und Patienten mit hämolytischer Anämie besser Rechnung zu tragen, während die Angabe aus dem Verfahren von Iptacopan eher im oberen Bereich liegt.

Zusammengefasst wird – ausgehend von der Schätzung zu Pegcetacoplan – im vorliegenden Anwendungsgebiet von einer Spanne von ca. 100 bis 426 Patientinnen und Patienten in der GKV pro Jahr ausgegangen. Auf dieser Grundlage ergibt sich unter der Annahme eines Anteils gesetzlich Versicherter in Höhe von ca. 88 % [61] eine Spanne von ca. 110 bis 480 Patientinnen und Patienten in Deutschland pro Jahr.

Je nach Szenario ist für die Durchführung der AbD eine deutliche Erhöhung der Patientenzahl notwendig, um eine ausreichende Rekrutierung zu gewährleisten. Da das IPIG-Register als globales Register angelegt ist, bietet das Register die Möglichkeit einer Einbindung von Zentren außerhalb Deutschlands mit einer vergleichbaren Versorgungssituation. Bei Einbindung von Zentren außerhalb Deutschlands ist von einer Anzahl behandlungsbedürftiger, therapienaiver Erwachsener mit PNH auszugehen, die die für Deutschland geschätzte Patientenzahl deutlich übersteigt. Obschon die AbD daher unter den getroffenen Annahmen grundsätzlich realistisch durchführbar erscheint, steht der Durchführbarkeit der AbD zu Iptacopan im IPIG-Register die fehlende Möglichkeit vergleichender Analysen entgegen (siehe Abschnitt 5.4.3.2). Alternativ dazu sollte eine spezifisch für die vorliegende AbD aufzusetzende

¹Eine HDA der PNH war definiert als Nachweis einer Hämolyse (LDH-Spiegel $\geq 1,5 \times \text{ULN}$) sowie als Vorliegen von 1 oder mehreren der folgenden PNH-bezogenen, klinischen Symptome: MAVE (einschließlich thrombotischer Ereignisse), Anämie (Hb-Wert $< 100 \text{ g/l}$) oder durch eine Ärztin bzw. einen Arzt bestätigte Bauchschmerzen, Dyspnoe, Dysphagie, erektile Dysfunktion, Fatigue und / oder Hämoglobinurie in der Vorgeschichte [60].

Datenplattform (studienindividuelle Datenerhebung) mit internationaler Anlage in Erwägung gezogen werden.

Auf Basis der zum Zeitpunkt der Konzepterstellung vorliegenden Informationen bleibt unklar, wie viele Patientinnen und Patienten im IPIG-Register jährlich in die Fragestellung der AbD fallen werden und wann die Überführung des internationalen PNH-Registers in das IPIG-Register vollständig abgeschlossen sein wird. Letzteres kann eine zeitliche Verzögerung des Beginns der AbD zur Folge haben, die nicht nur im Register, sondern auch im Falle einer Durchführung der AbD in einer hierfür spezifisch aufgesetzten Datenplattform zum Tragen käme. Aus vorgenannten Gründen kann die Rekrutierungszeit derzeit nicht abgeschätzt werden.

5.5.3 Auswertung der Daten

Im Rapid Report A19-43 (Konzepte zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V) sind die allgemeinen Anforderungen an die Auswertung vergleichender Studien ohne Randomisierung beschrieben [2].

Erstellung eines statistischen Analyseplans

Die Planung der Auswertung für solche Studien und damit auch für die Registerstudie für die AbD zu Iptacopan soll der Planung der Auswertung von vergleichenden Studien mit Randomisierung entsprechen [62]. Dazu gehört ein detaillierter SAP, in dem insbesondere vorab festgelegt wird,

- welche statistischen Methoden und Modelle zur Anwendung kommen,
- welche Verfahren und Kriterien bei der Modellauswahl und -anpassung verwendet werden,
- in welchem Umfang und aus welchen Gründen fehlende Daten zu erwarten sind,
- welche Maßnahmen zur Vermeidung fehlender Daten getroffen werden,
- welche Auswertungsstrategien zum Umgang mit fehlenden Daten gewählt werden,
- wie mit unplausiblen Daten und Ausreißern umgegangen wird und
- mit welchen Sensitivitätsanalysen die Robustheit der Ergebnisse überprüft wird.

Allgemeine Anforderungen an die Adjustierung für Confounder

Einen zentralen Aspekt bei vergleichenden Studien ohne Randomisierung stellt die adäquate Adjustierung für Confounder dar, um interpretierbare Schätzungen des interessierenden Effekts zu erhalten. Für eine adäquate Kontrolle für Confounder ist es, unabhängig von der verwendeten Methodik, insbesondere notwendig [63-65],

- vorab alle wichtigen Confounder (inklusive wichtiger Wechselwirkungen) zu identifizieren und in angemessener Form im Modell zu berücksichtigen,
- diese wichtigen Confounder in der Registerstudie vollständig zu erheben,
- die Registerstudie mit einem ausreichenden Stichprobenumfang zu planen, um auch alle wichtigen Confounder modellmäßig verarbeiten zu können,
- das kausale Modell exakt zu beschreiben, z. B. mithilfe kausaler Grafiken,
- die Annahmen des kausalen Modells darzustellen und
- fundiert, z. B. anhand wissenschaftlicher Literatur, zu begründen, warum diese Annahmen im konkreten Anwendungsfall zu rechtfertigen sind.

Falls einer oder mehrere dieser wichtigen Confounder im Datenbestand nicht enthalten sind, sollten diese ergänzt werden, da sonst die Auswertungsergebnisse potenziell nicht für eine Nutzenbewertung geeignet sind.

Die für die Fragestellung der AbD relevanten Confounder sollten vorab im Zuge der Erstellung des Protokolls und des SAP der Registerstudie mittels Literaturrecherche und Einbindung von Expertinnen und Experten identifiziert werden [2,66]. Ein entsprechendes Vorgehen ist in Pufulete 2022 beschrieben [66]. Die sich daraus für die potenziell geeigneten Indikationsregister ergebenden Konsequenzen sind in Abschnitt 5.4.3.2 beschrieben.

Der minimal benötigte Stichprobenumfang hängt, wie oben angegeben, auch von der Zahl der Confounder ab, für die im Modell adjustiert werden soll. Als Anhaltspunkt sind in der Literatur für Regressionsanalysen bei stetigen Daten mindestens 10 Personen pro Confounder erforderlich [67], bei binären Daten und Überlebenszeitanalysen mindestens 10 Ereignisse pro Confounder [68]. Auf Basis des in Abschnitt 5.5.2 beschriebenen Umfangs der Datenerhebung ist zu erwarten, dass Fallzahl und Ereigniszahl für eine angemessene Confounderadjustierung ausreichend groß sein werden.

Methodisches Vorgehen bei der Adjustierung für Confounder

Von den im Rapid Report A19-43 beschriebenen methodischen Ansätzen erscheint die Propensity-Score-Methode aufgrund der in A19-43 beschriebenen Eigenschaften im vorliegenden Fall die am besten geeignete Methode für die Adjustierung für Confounder zu sein. Dabei sind unter anderem die Aspekte Positivität, Überlappung und Balanciertheit zu beachten [2].

- Für die Positivität müssen die Einschlusskriterien der Registerstudie für alle Patientinnen und Patienten sowohl die Anwendungsvoraussetzungen für Iptacopan als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie umfassen. Dies ist die Mindestanforderung dafür, dass

beide Therapieoptionen zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung eine potenzielle Therapieoption darstellen.

- Wie stark die Überlappung und die Balanciertheit der Gruppen nach Anwendung der Propensity-Score-Methode sind, hängt zunächst von dem gewählten Modell zur Bildung des Propensity Scores ab. Sie kann aber auch durch „Trimmen“ (Ausschluss von Patientinnen und Patienten in sich nicht überlappenden Bereichen des Propensity Scores) und die Methodik zur Adjustierung beeinflusst werden. Die sich ausreichend überlappende und ausreichend balancierte Patientenpopulation ist letztlich diejenige Population, für die die geschätzten Effekte unter Anwendung des Propensity Scores gelten. Daher ist diese Population genau zu beschreiben und es ist zu untersuchen, ob diese die für die ursprüngliche Fragestellung gewählte Population ausreichend abbildet.
- Welche Methode im vorliegenden Anwendungsfall die am besten geeignete ist, lässt sich vermutlich erst anhand der konkreten Datensituation entscheiden, da unterschiedliche Methoden zu unterschiedlich starker Überlappung oder Balanciertheit führen können [69]. Allerdings kann und sollte im SAP die Entscheidungsstruktur für die Auswahl des Verfahrens beschrieben werden. Dazu gehören z. B. das notwendige Mindestmaß der Überlappung und der Balanciertheit. Darüber hinaus sollten Sensitivitätsanalysen mit unterschiedlichen Propensity-Score-Methoden durchgeführt werden, sofern diese ebenfalls das notwendige Mindestmaß der Überlappung und Balanciertheit erfüllen.
- Es besteht die Möglichkeit, dass kein Propensity-Score-Verfahren gefunden werden kann, mit dem eine ausreichende Überlappung und eine ausreichende Balanciertheit der zu vergleichenden Gruppen erreicht werden können. In einem solchen Fall ist der Versuch einer Effektschätzung mithilfe von Propensity Scores – oder auch anderen Regressionsmodellen – nicht sinnvoll. Die Fragestellung muss dann überdacht werden. Dabei muss ggf. festgestellt werden, dass der Datensatz für die geplante Analyse (d. h. im vorliegenden Fall die [Teil-]Fragestellung der AbD) nicht geeignet ist [70].

Berücksichtigung „historischer“ Daten zu Eculizumab und Ravulizumab

Wie in Abschnitt 5.4.2 beschrieben ist geplant, die Daten des internationalen PNH-Registers in das IPIG-Register zu überführen. Da der Datensatz des internationalen PNH-Registers nicht öffentlich zugänglich ist, besteht die Unsicherheit, ob im internationalen PNH-Register alle für die AbD notwendigen Daten (z. B. patientenindividuelle Daten zu relevanten Confoundern) in ausreichender Qualität erhoben wurden und diese im IPIG-Register verfügbar sein werden. Daher kann nicht sicher abgeschätzt werden, ob im Rahmen einer AbD im IPIG-Register (vorbehaltlich der Durchführbarkeit von vergleichenden Analysen) für die zweckmäßige Vergleichstherapie auf „historische“ Daten zurückgegriffen werden kann.

Zusammenführung der Ergebnisse aus verschiedenen Registern

Wie in Abschnitt 5.5.1.2 beschrieben, sollten das Protokoll und der SAP für die Registerstudie zur AbD den Ausgangspunkt für die Einbindung weiterer Register darstellen. Die Auswertung kann für jedes Register separat erfolgen, die gemeinsame Auswertung ist als Metaanalyse der einzelnen Registerergebnisse möglich.

Für die Auswertung innerhalb des jeweiligen Registers gelten die in diesem Abschnitt beschriebenen Grundsätze gleichermaßen.

6 Fazit

Das Konzept zur AbD für Iptacopan hat folgende Komponenten:

PICO

Tabelle 5: PICO der anwendungsbegleitenden Datenerhebung

| | |
|---|---|
| P(opulation) | therapienaive Erwachsene mit PNH, die eine hämolytische Anämie aufweisen ^a |
| I(ntervention) | Iptacopan ^{b, c} |
| C(omparison) | Eculizumab oder Ravulizumab ^{b, c, d, e} |
| O(utcome) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Mortalität <ul style="list-style-type: none"> ▫ Gesamtüberleben ▪ Morbidität <ul style="list-style-type: none"> ▫ Transfusionsvermeidung ▫ schwere unerwünschte vaskuläre Ereignisse (MAVE) ▫ Fatigue, gemessen mit einem validierten Instrument ▫ Symptome der Durchbruchhämolys^f ▫ weitere Symptome, gemessen mit einem validierten Instrument ▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen mit einem validierten Instrument ▪ Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▫ schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Gesamtrate) ▫ Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (Gesamtrate) ▫ spezifische unerwünschte Ereignisse (mit Angabe des jeweiligen Schweregrads) <ul style="list-style-type: none"> - Meningokokken-Infektionen - weitere Infektionen |
| <p>a. Es wird davon ausgegangen, dass vom Anwendungsgebiet nur behandlungsbedürftige, terapienaive Patientinnen und Patienten mit PNH und klinischen Symptomen einer Hämolyse umfasst sind. Patientinnen und Patienten mit begleitend auftretendem Knochenmarkversagen – auch im Rahmen einer aplastischen Anämie – werden hier nicht weiter betrachtet. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird ferner davon ausgegangen, dass eine allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie mit Iptacopan nicht angezeigt ist.</p> <p>b. Die Zulassung und Dosierungsangaben der Fachinformation der Wirkstoffe sind zu berücksichtigen; Abweichungen sind gesondert zu begründen.</p> <p>c. Es wird vorausgesetzt, dass sowohl im Interventions- als auch im Kontrollarm unterstützende Maßnahmen entsprechend dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse durchgeführt werden.</p> <p>d. Die Fortführung einer unzureichenden Therapie stellt bei bestehenden Optimierungsmöglichkeiten nicht die zweckmäßige Vergleichstherapie dar. Es wird davon ausgegangen, dass bei der Behandlung mit Eculizumab oder Ravulizumab bei Bedarf mögliche Dosisanpassungen in Form einer Anpassung des Dosisintervalls ausgeschöpft werden.</p> <p>e. Der Zusatznutzen kann gegenüber einer der genannten alternativen Therapieoptionen nachgewiesen werden; in der Regel kann dies im Rahmen einer Single-Komparator-Studie erfolgen.</p> <p>f. Für den Endpunkt ist eine Operationalisierung zu wählen, in die keine nicht patientenrelevanten Komponenten in Form von Laborparametern eingehen (zur Erläuterung siehe Abschnitt 5.5.2).</p> <p>AbD: anwendungsbegleitende Datenerhebung; MAVE: Major Adverse Vascular Event; PICO: Population, Intervention, Comparison, Outcome; PNH: paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie</p> | |

Art und Methodik der Datenerhebung

- Für die AbD wird ein nicht randomisierter Vergleich von Iptacopan mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie als vergleichende Registerstudie empfohlen.
- Das IPIG-Register stellt eine für die AbD potenziell relevante Datenquelle dar, ermöglicht derzeit jedoch keine vergleichenden Analysen. Alternativ dazu ist eine spezifisch für die vorliegende AbD aufzusetzende Datenplattform (studienindividuelle Datenerhebung) die einzige Möglichkeit zur Beantwortung der Fragestellung der AbD zu Iptacopan.
- Es kann nicht abgeschätzt werden, ob für die Vergleichstherapie „historische“ Daten in ausreichender Qualität aus dem internationalen PNH-Register zur Verfügung stehen, die für die AbD herangezogen werden könnten.

Dauer und Umfang der Datenerhebung

- Dauer und Umfang werden bestimmt von der notwendigen Beobachtungszeit pro Patientin bzw. Patient und dem Rekrutierungsverlauf
 - Beobachtungszeit mindestens 1 Jahr
 - Die Schätzungen zur benötigten Stichprobengröße sind mit Unsicherheiten behaftet. Für die Durchführbarkeit der AbD wird die benötigte Patientenzahl auf 336 bis 3438 geschätzt. In der deutlichen Mehrheit der dargestellten Szenarien liegen die benötigten Stichprobengrößen bei unter 2000 Patientinnen und Patienten.
 - Da das IPIG-Register als globales Register angelegt ist, bietet es die Möglichkeit der Einbindung von Zentren außerhalb Deutschlands. Alternativ zum IPIG-Register sollte die spezifisch für die vorliegende AbD aufzusetzende Datenplattform (studienindividuelle Datenerhebung) ebenfalls international angelegt sein. In diesem Fall ist von einer Patientenzahl auszugehen, die die für Deutschland geschätzte Patientenzahl (ca. 110 bis 480 pro Jahr) deutlich übersteigt.

Auswertung der Datenerhebung

- Auswertung mit adäquater, ausreichend präspezifizierter Adjustierung für Confounder
- Interpretation der Ergebnisse unter Berücksichtigung der möglichen Verzerrung aufgrund des nicht randomisierten Vergleichs; insbesondere Verwendung von Schwellenwerten für Konfidenzintervalle (Test auf verschobene Nullhypothese) unter Berücksichtigung der konkreten Datenqualität
- Vereinheitlichung des Beobachtungsstarts der vergleichenden Datenerhebung durch Etablierung entsprechender Maßnahmen, z. B. mittels Target Trial Emulation

Registerbasierte RCT als inhaltlich sinnvolle Option

AbDs sind gemäß derzeitiger gesetzlicher Vorgaben als Studien ohne Randomisierung durchzuführen [71]. Daraus ergeben sich erhöhte Anforderungen an den Umfang der Datenerhebung, zum einen wegen der erforderlichen zusätzlichen Erhebung der relevanten Confounder, zum anderen wegen der höheren Fallzahl, damit unter Berücksichtigung der verschobenen Nullhypothese ein ausreichend großer Effekt gezeigt werden kann. Die Durchführung einer randomisierten Registerstudie könnte die erforderliche Fallzahl deutlich reduzieren und somit die Machbarkeit der AbD erhöhen.

7 Literatur

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Konzepte zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V; Rapid Report [online]. 2020 [Zugriff: 29.10.2024]. URL: https://www.iqwig.de/download/a19-43_versorgungsnaher-daten-zum-zwecke-der-nutzenbewertung_rapid-report_v1-1.pdf.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b Sozialgesetzbuch Fünftes Buch (SGB V); Iptacopan (paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie) [online]. 2024 [Zugriff: 26.08.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6757/2024-08-01_AM-RL-XII_Einleitung-AbD_Iptacopan_2023-AbD-007.pdf.
4. 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 [online]. 2024 [Zugriff: 01.10.2024]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1095/>.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Iptacopan (paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie); Bewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2023 [Zugriff: 16.08.2024]. URL: <https://doi.org/10.60584/I23-07>.
6. de Latour RP, Röth A, Kulasekararaj AG et al. Oral iptacopan monotherapy in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med* 2024; 390(11): 994-1108. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2308695>.
7. Novartis Pharmaceuticals. Study of Safety, Efficacy, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of LNP023 in in Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) [online]. 2024 [Zugriff: 14.08.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03439839>.
8. Novartis Pharmaceuticals. Efficacy, Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Study, Assessing Multiple LNP023 Doses in Adult Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria [online]. 2024 [Zugriff: 14.08.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03896152>.

9. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b Sozialgesetzbuch Fünftes Buch (SGB V); Iptacopan (paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie) [online]. 2024 [Zugriff: 26.08.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10706/2024-08-01_AM-RL-XII_Einleitung-AbD_Iptacopan_2023-AbD-007_TrG.pdf.
10. European Medicines Agency. Fabhalta; International non-proprietary name: iptacopan; Assessment report [online]. 2024 [Zugriff: 26.08.2024]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/fabhalta-public-assessment-report_en.pdf.
11. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH) [online]. 2024 [Zugriff: 25.09.2024]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/paroxysmale-naechtliche-haemoglobinurie-pnh/@@guideline/html/index.html>.
12. Schrezenmeier H, Bettelheim P, Panse J et al. Empfehlungen zur Diagnostik der paroxysmalen nächtlichen Hämoglobinurie; deutsch-österreichischer Konsensus. J Lab Med 2011; 35(6): 315-327. <https://doi.org/10.1515/JLM.2011.060>.
13. Parker CJ. Update on the diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2016; 2016(1): 208-216. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2016.1.208>.
14. Hill A, Kelly RJ, Hillmen P. Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood 2013; 121(25): 4985-4996. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-09-311381>.
15. Hillmen P, Elebute M, Kelly RJ et al. Long-term effect of the complement inhibitor eculizumab on kidney function in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Am J Hematol 2010; 85(8): 553-559. <https://doi.org/10.1002/ajh.21757>.
16. Babushok DV. When does a PNH clone have clinical significance? Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2021; 2021(1): 143-152. <https://doi.org/10.1182/hematology.2021000245>.
17. Kulasekararaj A, Cavenagh J, Dokal I et al. Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anaemia; A British Society for Haematology Guideline. Br J Haematol 2024; 204(3): 784-804. <https://doi.org/10.1111/bjh.19236>.

18. Gemeinsamer Bundesausschuss. Konkretisierung des Auftrags des Gemeinsamen Bundesausschusses an das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen: Wissenschaftliche Ausarbeitung eines Konzeptes für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung und deren Auswertung zum Zwecke der Vorbereitung eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3b des Sozialgesetzbuches Fünftes Buch (SGB V); Iptacopan (paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie) [online]. 2024 [Zugriff: 26.08.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10707/2024-08-01_AM-RL-XII_Einleitung-AbD_Iptacopan_2023-AbD-007_Konkretisierung.pdf.
19. European Medicines Agency. Iptacopan; European Union Safety Risk Management Plan [online]. 2024 [Zugriff: 26.08.2024]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp/fabhalta-epar-risk-management-plan_en.pdf.
20. Center for Drug Evaluation and Research. Approval Package for: Application Number 218276Orig1s000 [online]. 2023 [Zugriff: 26.08.2024]. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2023/218276Orig1s000Approv.pdf.
21. Food and Drug Administration. Postmarket Requirements and Commitments; Product: Fabhalta (iptacopan) [online]. [Zugriff: 26.08.2024]. URL: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/pmc/index.cfm>.
22. Center for Drug Evaluation and Research. Integrated Review; Application Number 218276Orig1s000 [online]. 2022 [Zugriff: 26.08.2024]. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2023/218276Orig1s000IntegratedR.pdf.
23. Novartis Pharma. 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 [online]. 2024 [Zugriff: 20.08.2024]. URL: <https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-509843-28-00?lang=en>.
24. Novartis Pharma. 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 [online]. [Zugriff: 14.08.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004385-19.
25. Novartis Pharmaceuticals. Long-term Safety and Tolerability of Iptacopan in Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria [online]. 2024 [Zugriff: 14.08.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04747613>.

26. Novartis Pharmaceuticals. Home Reported Outcomes in PNH [online]. 2024 [Zugriff: 14.08.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06411626>.
27. Jang JH, Wong LLL, Ko BS et al. 12-month analysis of a phase 2 study of iptacopan (LNP023) monotherapy for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria; 63rd ASH Annual Meeting Abstracts. Blood 2021; 128(Supplement 1): 2173-2175.
28. Novartis Pharma. 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 [online]. [Zugriff: 14.08.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003172-41.
29. Novartis Pharmaceuticals. Study of Efficacy and Safety of Twice Daily Oral Iptacopan (LNP023) in Adult PNH Patients Who Are Naive to Complement Inhibitor Therapy (APPOINT-PNH) [online]. 2024 [Zugriff: 14.08.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04820530>.
30. Novartis Pharma. Iptacopan (Fabhalta); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2024 [Zugriff: 01.10.2024]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1095/#dossier>.
31. National Institute für Health and Care Excellence. Iptacopan for treating paroxysmal nocturnal haemoglobinuria; Technology appraisal guidance; TA1000 [online]. 2024 [Zugriff: 04.09.2024]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta1000/resources/iptacopan-for-treating-paroxysmal-nocturnal-haemoglobinuria-pdf-2973528206577349>.
32. National Institute für Health and Care Excellence. Single Technology Appraisal; Iptacopan for treating paroxysmal nocturnal haemoglobinuria [ID6176]; Committee Papers [online]. 2024 [Zugriff: 04.09.2024]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta1000/evidence/committee-papers-pdf-13495767661>.
33. Zentrale Registrierung von Patientendaten und Biomaterialbank bei Aplastischen Anämien und Bone Marrow Failure Syndromen; AA-BMF-Register; Kurzprotokoll [online]. 2023 [Zugriff: 29.10.2024]. URL: https://www.kompetenznetz-leukaemie.de/uct_trial/pdf/uct_de/kurzprotokoll.pdf?oid=:1:&id=2118.
34. Beier F. Registerarbeit - Alles anders als öde [online]. 2021 [Zugriff: 28.10.2024]. URL: https://www.uniklinik-ulm.de/fileadmin/default/Zentren/Seltene-Erkrankungen/Presse/2021_aapnh_patiententag/2021_03_06_aapnh_vortrag_beier_registerarbeit_alles_andere_als_oede.pdf.

35. Uniklinik RWTH Aachen. Aplastische Anämie, Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie und Bone Marrow Failure Syndromes („Knochenmarkversagen-Syndrome“, BMFS) [online]. [Zugriff: 29.10.2024]. URL: <https://www.ukaachen.de/kliniken-institute/klinik-fuer-haematologie-onkologie-haemostaseologie-und-stammzelltransplantation-med-klinik-iv/forschung/zentrum-fuer-telomererkrankungen-telomeropathien/>.
36. Uniklinik RWTH Aachen. Projektplan; Zentrale Registrierung von Patientendaten und Biomaterialbank bei Aplastischen Anämien und Bone Marrow Failure Syndromen (AA-BMF-Register); CTC-A Nr. 19-085; Version 05 [unveröffentlicht]. 2021.
37. Schrezenmeier H, Muus P, Socié G et al. Baseline characteristics and disease burden in patients in the International Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Registry. *Haematologica* 2014; 99(5): 922-929. <https://doi.org/10.3324/haematol.2013.093161>.
38. Schrezenmeier H, Röth A, Araten DJ 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): 1505-1514. <https://doi.org/10.1007/s00277-020-04052-z>.
39. Alexion Pharmaceuticals. Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) Registry [online]. 2022 [Zugriff: 29.10.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01374360?term=NCT01374360&rank=1>.
40. Paul-Ehrlich-Institut. Nicht-interventionelle Studie (Anwendungsbeobachtung) NIS-Nr.: 33 [online]. [Zugriff: 28.10.2024]. URL: <https://www.pei.de/SharedDocs/awb/nis-0001-0100/0033.html>.
41. PNH Registry Executive Committee. PNH Registry [online]. 2022 [Zugriff: 08.08.2023]. URL: <https://pnhregistry.com>.
42. Alexion Pharmaceuticals. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) registry; Protocol Number: M07-001; Amendment 7 [online]. 2019 [Zugriff: 09.10.2024]. URL: <https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/awb/nis-0001-0100/0033-beoplan.pdf?blob=publicationFile&v=2>.
43. International PNH Interest Group. The International PNH Interest Group PNH Registry [online]. 2024 [Zugriff: 14.08.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06524726>.
44. Department of Health and Human Services. BLA125166; Approval [online]. 2007 [Zugriff: 26.08.2024]. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/applletter/2007/125166s0000_LTR.pdf.
45. Bodó I, Amine I, Boban A et al. Complement Inhibition in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH); A Systematic Review and Expert Opinion. *Adv Ther* 2023; 40(6): 2752-2772. <https://doi.org/10.1007/s12325-023-02510-4>.

46. Devos T, Meers S, Boeckx N et al. Diagnosis and management of PNH; Review and recommendations from a Belgian expert panel. *Eur J Haematol* 2018; 101(6): 737-749. <https://doi.org/10.1111/ejh.13166>.
47. Cançado RD, da Silva Araújo A, Freire Sandes A et al. Consensus statement for diagnosis and treatment of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Hematol Transfus Cell Ther* 2021; 43(3): 341-348. <https://doi.org/10.1016/j.htct.2020.06.006>.
48. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ravulizumab (paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2019 [Zugriff: 23.09.2024]. URL: https://www.iqwig.de/download/a19-59_ravulizumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
49. Niedeggen C, Singer S, Groth M 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): 1547-1559.
50. Groth M, Singer S, Niedeggen C et al. Development of a disease-specific quality of life questionnaire for patients with aplastic anemia and/or paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (QLQ-AA/PNH); report on phases I and II. *Ann Hematol* 2017; 96(2): 171-181. <https://doi.org/10.1007/s00277-016-2867-8>.
51. Scotti L, Rea F, Corrao G. One-stage and two-stage meta-analysis of individual participant data led to consistent summarized evidence: lessons learned from combining multiple databases. *J Clin Epidemiol* 2018; 95: 19-27. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2017.11.020>.
52. Fortier I, Raina P, Van den Heuvel ER et al. Maelstrom Research guidelines for rigorous retrospective data harmonization. *Int J Epidemiol* 2017; 46(1): 103-105. <https://doi.org/10.1093/ije/dyw075>.
53. Glasziou P, Chalmers I, Rawlins M, McCulloch P. When are randomised trials unnecessary? Picking signal from noise. *BMJ* 2007; 334(7589): 349-351. <https://doi.org/10.1136/bmj.39070.527986.68>.
54. Alexion Pharma Germany. Ravulizumab (Ultomiris); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2019 [Zugriff: 23.10.2024]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/476/#dossier>.
55. Farrington CP, Manning G. Test statistics and sample size formulae for comparative binomial trials with null hypothesis of non-zero risk difference or non-unity relative risk. *Stat Med* 1990; 9(12): 1447-1454. <https://doi.org/10.1002/sim.4780091208>.

56. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Iptacopan (paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie); Bewertung gemäß § 35a SGB V; Einschätzung der Patientenzahlen [online]. 2024 [Zugriff: 23.09.2024]. URL: https://doi.org/10.60584/G23-26_V1.1.
57. Novartis Pharma. Fabhalta 200 mg Hartkapseln [online]. 2024 [Zugriff: 24.09.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
58. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Iptacopan (paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie); Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: 01.10.2024]. URL: <https://doi.org/10.60584/G24-16>.
59. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pegcetacoplan (paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie, nicht vorbehandelt); Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: 23.09.2024]. URL: https://www.iqwig.de/download/g24-13_pegcetacoplan_bewertung-35a-absatz-1-satz-11-sgb-v_v1-0.pdf.
60. Höchsmann B, de Fontbrune FS, Lee JW et al. Effect of eculizumab treatment in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria with or without high disease activity: Real-world findings from the International Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Registry. Eur J Haematol 2022; 109(3): 197-204. <https://doi.org/10.1111/ejh.13773>.
61. GKV-Spitzenverband. Kennzahlen der gesetzlichen Krankenversicherung; September 2024 [online]. 2024 [Zugriff: 25.09.2024]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/grafiken/gkv_kennzahlen/kennzahlen_gkv_2024_q2/20240909_GKV_Kennzahlen_Booklet_Q2-2024_300dpi_barrierefrei.pdf.
62. Rubin DB. The design versus the analysis of observational studies for causal effects: parallels with the design of randomized trials. Stat Med 2007; 26(1): 20-36. <https://doi.org/10.1002/sim.2739>.
63. Berger ML, Mamdani M, Atkins D, Johnson ML. Good research practices for comparative effectiveness research: defining, reporting and interpreting nonrandomized studies of treatment effects using secondary data sources: the ISPOR Good Research Practices for Retrospective Database Analysis Task Force Report—Part I. Value Health 2009; 12(8): 1044-1052. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4733.2009.00600.x>.
64. Cox E, Martin BC, Van Staa T et al. Good research practices for comparative effectiveness research: approaches to mitigate bias and confounding in the design of nonrandomized studies of treatment effects using secondary data sources: the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research Good Research Practices for Retrospective Database Analysis Task Force Report—Part II. Value Health 2009; 12(8): 1053-1061. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4733.2009.00601.x>.

65. Johnson ML, Crown W, Martin BC et al. Good research practices for comparative effectiveness research: analytic methods to improve causal inference from nonrandomized studies of treatment effects using secondary data sources: the ISPOR Good Research Practices for Retrospective Database Analysis Task Force Report—Part III. *Value Health* 2009; 12(8): 1062-1073. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4733.2009.00602.x>.
66. Pufulete M, Mahadevan K, Johnson TW et al. Confounders and co-interventions identified in non-randomized studies of interventions. *J Clin Epidemiol* 2022; 148: 115-123. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2022.03.018>.
67. Harrell FE Jr. *Regression Modeling Strategies; with Applications to Linear Models, Logistic and Ordinal Regression, and Survival Analysis*. New York: Springer; 2001.
68. Peduzzi P, Concato J, Kemper E et al. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol* 1996; 49(12): 1373-1379. [https://doi.org/10.1016/s0895-4356\(96\)00236-3](https://doi.org/10.1016/s0895-4356(96)00236-3).
69. Desai RJ, Franklin JM. Alternative approaches for confounding adjustment in observational studies using weighting based on the propensity score: a primer for practitioners. *BMJ* 2019; 367: l5657. <https://doi.org/10.1136/bmj.l5657>.
70. Austin PC. An Introduction to Propensity Score Methods for Reducing the Effects of Confounding in Observational Studies. *Multivariate Behav Res* 2011; 46(3): 399-424. <https://doi.org/10.1080/00273171.2011.568786>.
71. SGB V Handbuch: Sozialgesetzbuch V; Krankenversicherung. Altötting: KKF-Verlag; 2020.
72. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc* 2006; 94(4): 451-455.

Anhang A Dokumentation der Informationsbeschaffung (nach Indikationsregistern)

Tabelle 6: Dokumentation der Informationsbeschaffung

| Quelle | Suchdatum | Vorgehen |
|--|------------|--|
| Übersichten von Registern | | |
| Verzeichnis der medizinischen Register in Deutschland https://registersuche.bqs.de | 12.08.2024 | Suchbegriffe: Hämoglobinurie, PNH, Aplastische Anämie |
| Orphanet https://www.orpha.net/ | 12.08.2024 | Suche unter Forschungsergebnisse und Register / Biobank: Suchbegriffe: Hämoglobinurie, Aplastische Anämie |
| HMA-EMA/RWD-Catalogues https://catalogues.ema.europa.eu/ | 12.08.2024 | Suchbegriffe: hemoglobinuria, haemoglobinuria, pnh |
| Ausgewählte Websites | | |
| Google https://www.google.de/ | 12.08.2024 | Suchstrategien: (hemoglobinuria OR haemoglobinuria OR pnh OR aplastic anemia OR aplastic anaemia) AND registry; (Hämoglobinurie OR PNH OR aplastische Anämie) AND register |
| Lichterzellen e. V. https://www.lichterzellen.de/ | 12.08.2024 | Browsen der Website |
| Aplastische Anämie & PNH e. V. https://aa-pnh.org/ | 12.08.2024 | Browsen der Website |
| International PNH Interest Group https://www.pnhinterestgroup.org/ | 12.08.2024 | Browsen der Website |
| PNH Global Alliance https://pnhglobalalliance.org/ | 12.08.2024 | Browsen der Website |
| Bibliografische Datenbanken | | |
| MEDLINE | 08.08.2024 | Suchstrategie siehe Anhang B.1 |
| Studienregister | | |
| ClinicalTrials.gov | 12.08.2024 | Suchstrategie siehe Anhang B.2 |
| DRKS | 12.08.2024 | Suchstrategie siehe Anhang B.2 |
| DRKS: Deutsches Register Klinischer Studien; HMA-EMA/RWD-Catalogues: Heads of Medicines Agencies-European Medicines Agency Catalogues of real-world data sources and studies; PNH: paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie | | |

Anhang B Suchstrategien

B.1 Bibliografische Datenbanken

Suche nach Indikationsregistern

MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) ALL 1946 to August 07, 2024

Es wurde folgender Filter übernommen:

- Systematische Übersicht: Wong [72] – High specificity strategy (adaptiert)

| # | Searches |
|----|---|
| 1 | Hemoglobinuria, Paroxysmal/ |
| 2 | Anemia, Aplastic/ |
| 3 | (paroxysmal adj2 h?emoglobinuria).ti,ab. |
| 4 | aplastic an?emia.ti,ab. |
| 5 | or/1-4 |
| 6 | *Registries/ |
| 7 | (registry or registries).ti,ab. |
| 8 | or/6-7 |
| 9 | and/5,8 |
| 10 | (animals/ not humans/) or comment/ or editorial/ or exp review/ or meta analysis/ or consensus/ or exp guideline/ |
| 11 | hi.fs. or case report.mp. |
| 12 | or/10-11 |
| 13 | ((Surveillance, Epidemiology and End Results) or SEER).ti,ab. |
| 14 | 9 not (12 or 13) |
| 15 | Cochrane database of systematic reviews.jn. |
| 16 | (search or MEDLINE or systematic review).tw. |
| 17 | meta analysis.pt. |
| 18 | or/15-17 |
| 19 | 9 and 18 |
| 20 | 14 or 19 |

B.2 Studienregister

Suche nach Indikationsregistern

1. *ClinicalTrials.gov*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

| |
|--|
| Suchstrategie |
| Hemoglobinuria [Condition/disease] / Study type: Observational studies |

2. *Deutsches Register Klinischer Studien*

Anbieter: *Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte*

- URL: <https://drks.de/search/de>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

| |
|---|
| Suchstrategie |
| D59.5 [Untersuchte Krankheit/Gesundheitsprobleme] |
| Hämoglobinurie [Suchbegriff] |

Suche nach Studien zu Iptacopan

1. *ClinicalTrials.gov*

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

| |
|----------------------|
| Suchstrategie |
| iptacopan OR LNP-023 |

2. *EU Clinical Trials Register*

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

| |
|--|
| Suchstrategie |
| iptacopan* OR LNP-023 OR LNP023 OR (LNP 023) |

3. Clinical Trials Information System

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en>
- Eingabeoberfläche: Basic Search (Contain any of these terms:)

| Suchstrategie |
|---------------------------------------|
| iptacopan, LNP-023, LNP023, (LNP 023) |

Anhang C Rückmeldung zum IPIG-Register

Im Folgenden ist der von den Registerbetreibenden ausgefüllte Fragebogen zum IPIG-Register dargestellt.

Questionnaire for patient registries

Background

The German Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG¹) has been commissioned by the supreme decision-making body in the health care system, the Federal Joint Committee (G-BA²), to develop a concept for routine practice data collection³ for iptacopan. The target patient population includes treatment-naïve adult patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (PNH) who have haemolytic anaemia. The present therapeutic indication is assumed to include only patients requiring therapy who have PNH and clinical symptoms of haemolysis.

For simplified presentation, we refer to this population as the "patient population of interest" in the following text.

Your answers to the following questions are intended to provide an initial assessment of the suitability of your patient registry, now or in the future, as a primary data source for routine practice data collection for iptacopan.

Please note that the completed questionnaire will be presented in the appendix of our report to the G-BA and thus published. An example can be found in the published concept for routine practice data collection for Brexucabtagene autoleucl (therapeutic indication: mantle cell lymphoma) in the (German-language) summary ("Zusammenfassende Dokumentation") of the G-BA decision under <https://www.g-ba.de/beschluesse/5540/>.

Option to simplify the response process

If your answers are based on existing documents (e.g. registry protocol, data plan, coding manual, publications), we ask you to provide us with these documents or a link to them and simply refer to them in the response field with an abbreviation for the document and a reference to the section/page number. Our report to the G-BA may include information extracted from unpublished documents provided by you, but not the documents themselves or parts of them.

Please tick the boxes in the questionnaire below and also insert your answers directly into this WORD document. Please do not hesitate to add explanations if you feel this is useful.

¹ Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.

² Gemeinsamer Bundesausschuss.

³ According to §35a (3b) of the German Social Code Book (Sozialgesetzbuch, SGB) V.

Part 1: Registry content and data collection times

1. Will it be possible to clearly delineate the following subgroups of the patient population of interest in the IPIG-Registry?

a) treatment-naïve adult patients with PNH, who have clinical symptoms of haemolysis and require a therapy at the time of their inclusion in the registry?

no yes

If "no", what information is missing, and is it planned to add this information (if applicable, from when)?

b) treatment-naïve adult patients with initially asymptomatic PNH, who develop clinical symptoms of haemolysis and require a therapy after being included in the registry?

no yes

If "no", what information is missing, and is it planned to add this information (if applicable, from when)?

2. Will treatments with iptacopan be documented in the IPIG-Registry for the patient population of interest?

no yes, planned from (month/year) Sep/Oct 2024

3. Will alternative treatments to iptacopan be documented in the IPIG-Registry for the patient population of interest?

no yes, planned from (month/year) _____

Yes, but only available to IPIG, not available to pharmaceutical companies

4. Will treatments the patient population of interest has already received in the course of treatment for PNH be documented?

no yes, planned from (month/year) Sep/Oct 2024

If "yes", please briefly describe what is documented (e.g. active ingredient, start of treatment, dose):

IPIG will have information on all PNH treatments (anti-complement therapies) in the registry including name, dose, frequency, start and stop dates. Pharmaceutical companies will only have access to the name of the latest previous PNH treatment and its date of last administration.

5. Will concomitant treatments be documented for the patient population of interest (e.g. red blood cell transfusions)?

no yes, planned from (month/year) Sep/Oct 2024

6. Will reasons for the chosen treatment and any changes in treatment be listed (e.g. symptoms of anaemia, side effects of previous treatment, clinical breakthrough haemolysis)?

no yes, planned from (month/year) Sep/Oct 2024

For patients changing anti-complement therapy only – detail on the clinical reason for the change will be available to IPIG but will not be available to pharmaceutical companies. The reason for a treatment-naïve patient commencing treatment would not be documented.

7. Will treatments for concomitant diseases also be documented for the patient population of interest?

no yes, planned from (month/year) _____

8. Will molecular genetic findings be documented for the patient population of interest?

no yes, planned from (month/year) _____

If "yes", please briefly describe what will be documented:

9. Will laboratory data be documented for the patient population of interest?

no yes, planned from (month/year) Sep/Oct 2024

If "yes", please briefly describe what will be documented:

Haematological parameters, (Hb, WCC, platelets etc), LDH, liver and kidney function tests, urinalysis, DAT

10. Will pathology findings be documented for the patient population of interest?

no yes, planned from (month/year) _____

11. Will imaging findings be documented for the patient population of interest?

no yes, planned from (month/year) _____

If “yes”, please briefly describe what will be documented:

12. Will PRO (Patient Reported Outcomes) data on symptoms also be collected for the patient population of interest?

no yes, planned from (month/year) Sep/Oct 2024

If “yes”, please briefly explain the planned procedure with the corresponding names of the scales / instruments that you want to use for this purpose:

Optional for patients to complete the following:

- FACIT-Fatigue
- EORTC QLQ-C30
- EQ-5D

13. Will PRO data on health-related quality of life also be collected for the patient population of interest?

no yes, planned from (month/year) Sep/Oct 2024

If “yes”, please briefly explain the planned procedure with the corresponding names of the scales / instruments that you want to use for this purpose.

As above

14. Will adverse events be recorded systematically?

no yes in part

If “yes” or “in part”, please briefly describe what will be documented:

PNH-disease specific events such as infections, major adverse vascular events (MAVE), and breakthrough haemolysis

Other safety or iptacopan-specific events will be captured but cannot be detailed due to confidentiality agreements

Reference to document/source, if applicable:

Confidential protocol for registry and iptacopan protocol appendix

15. Will adverse events be recorded using standard MedDRA terminology?

- no yes

16. Will data on clinical examinations be documented for the patient population of interest?

- no yes, planned from (month/year) _____

If "yes", please briefly describe what will be documented:

17. Will the initial diagnosis and the date of this diagnosis be recorded in the registry data set?

- no yes in part (please provide a short description):

Reference to document/source, if applicable:

18. Will exact dates be used in the registry data set for patient care, disease and events, including initiation and adjustment of treatments?

- no
 in part
 yes:
 exact dates on the patient (e.g. birth, death, pregnancy)
 exact dates on the disease (diagnosis, clinically relevant events)
 exact dates on important examinations
 exact dates on treatments (e.g. start/stop dates for medication, dosage and dose adjustments)

If "yes" or "in part", please briefly describe what exactly will be documented in each case:

Events, treatment dates etc. - Where possible full dates are collected, depending on availability of data at sites. Minimum of month and year required by database for most events.

Concomitant medications – month and year only for start/stop dates

Date of birth – no exact date allowed, only year of birth collected

19. Will the IPIG-Registry contain detailed information on further medication (active ingredient, dose, dose change, incl. dates)?

- no yes in part

If "yes" or "in part", please briefly describe what will be documented:

Certain categories of concomitant medications are collected:

- Anticoagulation therapy
- Antibiotic prophylaxis
- Growth factors
- Immunosuppression
- Thrombopoietin receptor agonists
- Iron chelation therapy

In addition, name of the medication within the above groups, start date/stop date (mm/yyyy)

Reference to document/source, if applicable:

Confidential registry CRFs

20. Will comorbidities of the registered patients be recorded?

- no yes

If "yes", please briefly describe in which form the comorbidities will be documented (e.g. no restriction / restricted to specific comorbidities, use of ICD-10 coding, etc.):

Malignancies (haematological and non-haematological)

Bone marrow pathology

Record of bone marrow transplant

Autoimmune disease

Presence of the following medical conditions:

- Diabetes
- Hypertension
- Ischaemic heart disease
- Asthma
- Bronchitis/COPD

21. What data will be collected to document the course of disease in the patient population of interest (e.g. diagnostic findings, symptoms, progression, other events, PRO/QoL data)?

Major adverse vascular events (MAVE)

Impaired renal and hepatic function

Evidence of pulmonary hypertension

High disease activity (PNH)

Breakthrough haemolysis events

Red cell transfusions
Bone marrow pathologies
Infection
Vaccinations
PRO data
Pregnancy (outcomes, maternal and foetal complications)
PNH symptoms
Lab results and PNH flow cytometry results (please see explanation of lab results in answer to Q9)

Reference to document/source, if applicable:

Confidential registry CRFs

22. What will be the time points or reasons for data collection in the IPIG-Registry with regard to the patient population of interest?

Approximately every 6 months. Data collected during course of standard of care

Reference to document/source, if applicable:

23. Do you expect the data collection time points for mortality, morbidity, quality of life and side effects to be consistent?

no yes

If "no", please briefly describe the differences:

24. Over which period will data be collected in the IPIG-Registry for the patient population of interest?

From consent into the registry and until consent withdrawal or study closure

25. What data will be collected in the IPIG-Registry as potential confounders (e.g. duration of disease, indicators of disease severity, age, comorbidity) in order to be able to address the impact of bias in analyses, e.g. of treatment comparisons?

Duration of disease can be calculated from diagnosis date

High disease activity (increased intravascular haemolysis (LDH $\geq 1.5 \times \text{ULN}$) and the presence of related clinical symptom(s): fatigue, haemoglobinuria, abdominal pain, shortness of breath (dyspnoea), anaemia (haemoglobin $< 100\text{g/L}$), MAVE (including thrombosis), dysphagia, or erectile dysfunction)

Age

Selected comorbidities (as above)

Gender

26. Were the confounders identified systematically? (e.g. according to the approach by Pufulete et al. ⁴)?

no yes

Briefly describe the procedure for identifying confounders:

⁴ Pufulete M, Mahadevan K, Johnson T et al. Confounders and co-interventions identified in non-randomized studies of interventions. *J Clin Epidemiol* 2022; 148: 115-123. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2022.03.018>

Part 2: Registry processes and quality assurance

27. Who will enter data in the IPIG-Registry (multiple answers possible)?

- patients / relatives
- doctors / therapists
- documentalists

Give a briefly explanation in case of combined data entry:

Patients enter their PRO data

Doctors/staff assisting at participating hospitals enter the rest of the registry data

28. Does a detailed description exist for the IPIG-Registry in terms of a registry protocol?

- no yes yes, attached / publicly available at the following URL:

The registry protocol is confidential. A summary of the registry can be found at ClinicalTrials.gov, ID NCT06524726. There are two parts to the registry – the ‘core’ registry with a defined data set for all patients, and product-specific ‘silos’ initiated by pharmaceutical partners of the registry to collect specific additional information on their marketed products. Each silo collects the core data and additional company-specific data, and each silo protocol is confidential to the supporting company.

The core registry data can only be analysed in aggregate and there are restrictions on the availability of core data on patients from a silo (18 months of exclusivity to the company initiating the silo before inclusion in the core aggregate analysis). There is also a legal agreement restricting publication by IPIG of registry data on patients treated with anti-complement therapies until 2026.

Each silo holder will receive a copy of their silo data (individual patient-level data) for their own independent use and they will be responsible for all required post-marketing reporting.

29. Are there exact definitions and operationalisations for the exposures, clinical events, endpoints and confounders for which you will collect data?

- no yes

Reference to document/source, if applicable:

30. Does the IPIG-Registry have an up-to-date data plan, coding manual and SOP?

- no yes, data plan yes, coding manual
 yes, SOP

attached / publicly available at the following URL:

31. Is there a consented disease-specific core data set in the IPIG-Registry?

- no yes

Please see explanation of the registry above. Each silo includes the core dataset as well as additional company-defined data fields.

32. Is training on data collection and recording provided for the IPIG-Registry?

- no yes

If "yes", please briefly describe the procedure:

Each site is trained on registry procedures when it is initiated by the CRO

33. Are there clearly defined inclusion and exclusion criteria for the inclusion of patients with PNH in the IPIG-Registry?

- no yes

If "yes", please briefly describe the criteria, referring to a document/source, if applicable:

Relating to the IPIG PNH registry:

- Patients must have a diagnosis of PNH confirmed by flow cytometry
- Patients/appropriate representative must consent to the registry
- Patients must not be participating in an interventional clinical trial for PNH

As well as additional silo criteria not defined here for confidentiality reasons

34. Have you implemented measures to check and ensure the accuracy of the data and to inform about error rates?

- no, but planned from (month/year) _____
 in part
 yes

- Source data verification
- Registry monitoring through external audits
- Registry monitoring through internal audits

If "yes", "in part" or "planned", please briefly describe the (planned) procedure (reference to document/source, if applicable):

CRO to monitor data through agreed monitoring plan
Audits to be conducted if necessary

35. Will all data transactions and their attributability be systematically documented (audit trail)?

no yes in part

If "yes" or "in part", please briefly describe the associated process, with reference to documents, if applicable:

EDC has full recorded audit trail

36. Will the IPIG-Registry have a quality management system (with regular collection of quality indicators, if applicable)?

yes no

37. Will changes in processes and definitions be systematically documented (documentation trail)?

no yes in part

If "yes" or "in part", please briefly describe the associated process, with reference to documents, if applicable:

CRO manages all aspects of study management and processes are documented

38. How is the scientific independence of the IPIG-Registry maintained?

The IPIG PNH Registry as a whole is overseen by a group of expert clinicians from IPIG and patient advocates, the 'Registry Committee'. The silos are driven primarily by the needs of the individual pharmaceutical company initiating each silo – the registry committee approves the protocol for each silo and IPIG is involved in the oversight of the silo data. The company will receive a copy of their silo data for their own independent use and is responsible for all required post-marketing reporting. Any involvement of IPIG members and patients is voluntary and no committee member receives payment for their participation.

Reference to document/source, if applicable:

39. Enrollment status:

- a) When is the International PNH Registry expected to be completely merged into the IPIG-Registry?

The current Alexion registry data will be transferred to IPIG on the basis of patient consent during enrolment to the IPIG PNH Registry. There will be no individual access to this data by pharmaceutical companies; the data will be analysed in aggregate with the rest of the core registry data for the registry annual reports.

- b) When is the IPIG-Registry expected to be ready to enroll new patients with PNH?

From July 2024 in Germany

40. Is the funding of the IPIG-Registry secured in the medium term (4–6 years)?

- no yes unclear

The registry is funded for a minimum of 5 years

41. Is there a steering committee for the IPIG-Registry?

- no yes

Please see above regarding the Registry Committee. There is also a Stakeholder Committee comprised of IPIG academics/clinicians, patient advocates and a member of each pharmaceutical company funding the registry. These committees have oversight of the core registry.

Each silo has a joint committee of IPIG and specific-company members to oversee the data in each silo.

42. Will it be possible for third parties (e.g. drug manufacturers of drugs used in the therapeutic indication) to conduct comparative studies in the IPIG-Registry?

- no yes under the following preconditions:

If "yes", in what form can third parties (e.g. drug manufacturers) be provided with data from the IPIG-Registry?

- in the form of individual data sets
 in the form of analyses of current data
 there is no option to provide registry data to third parties
 other option (please provide a short description):

43. Once the IPIG-Registry is actively collecting data, can you estimate how long it will take to provide a) analyses of current data or b) anonymized individual data sets be made available for analysis by third parties?

a) Within about _____ months

b) Within about _____ months

N/A no access by third parties and aggregated reports will not be shared with third parties

44. Does the IPIG-Registry have the technical and organizational flexibility to allow data set extensions, e.g. through additional data collection dates and/or the use of additional data collection instruments for specific analysis purposes, within a shorter period of time?

no yes yes, under certain preconditions (please provide a short description):

and with the following deadline: _____ months

45. Will record linkage be supported in the IPIG-Registry (i.e. linking to other data sources)?

no yes yes, under certain preconditions:

If "yes":

a) For which data fields is record linkage usable / necessary?

b) Are there projects in the pipeline requiring record linkage?

no yes

Reference to document/source, if applicable:

If "yes":

What type of linking is planned?

46. How do you rate the expected completeness of the data for the patient population of interest in terms of losses-to-follow-up or drop-outs?

very good sufficient insufficient

Please provide a short explanation for your classification:

47. How do you rate the expected completeness of the individual data sets that are generated for the patient population of interest at each data collection time?

very good sufficient insufficient

Please provide a short explanation for your classification:

48. How do you rate the expected accuracy of the data collected for the patient population of interest?

very good sufficient insufficient

eCRF data based on clinical data of interest and based on clinical experience of managing PNH patients

Please provide a short explanation for your classification:

49. How do you plan to ensure consistency over time of the data collected in the IPIG-Registry for the patient population of interest?

Briefly describe the planned procedure(s):

Standard data set with monitoring visits and audits

50. Do you have an effective procedure to avoid selection bias to ensure that the patients included are representative of the patient population of interest?

no yes, we apply the following procedure:

Reference to document/source, if applicable:

51. Do you have an effective procedure to avoid double/multiple registration of patients in the IPIG-Registry?

no yes, we apply the following procedure:

Reliance on clinicians and patients ensuring they are only entered once

Reference to document/source, if applicable:

52. Do you have filter options for the data sets in the IPIG-Registry, e.g. by participating centres?

- no yes

If "yes", please briefly describe the filter options:

The patient unique code will include a code specific to the centre participating

53. Are any (comparative) registry studies planned in the IPIG-Registry to investigate intervention effects?

- no
 yes, not randomized
 yes, randomized (registry-based RCT)

If "yes", please list the related studies (incl. study ID and reference to study protocols / statistical analysis plans, if published):

54. Do you plan to establish a procedure to standardize the start of observation of the different treatment arms when conducting comparative studies, e.g. by means of target trial emulation⁵?

- no yes

If "yes", please briefly describe the specific procedure:

⁵ Hernan MA, Robins JM. Using big data to emulate a target trial when a randomized trial is not available. Am J Epidemiol 2016; 183(8): 758-764.

Teil 3: Registered patients

55. Number of expected patients:

Unable to provide answers on the following

- a) How many treatment-naïve adult patients with PNH, who have clinical symptoms of haemolysis and require a therapy, are expected to be enrolled annually?
- b) How many treatment-naïve adult patients with initially asymptomatic PNH, who develop clinical symptoms of haemolysis and require a therapy after being included in the registry, are expected annually?
- c) How many of those patients from a) and b) are expected to be treated with iptacopan as first-line therapy?
- d) How many of those patients from a) and b) are expected to be treated with Eculizumab or Ravulizumab as first-line therapy?

56. Will the date of the respective treatment decision be documented?

no yes

Not in the registry

57. How would you rate the expected completeness of the patient population of interest in the IPIG-Registry?

very good sufficient insufficient

Please provide a short explanation for your classification:

Scientific registry for a rare disease and clinicians will likely be motivated to enter good data

58. To your knowledge, will the data in the IPIG-Registry be representative of the patient population of interest?

no yes unclear

Please provide a short explanation for your classification:

The data collected from patients in Germany will be from the major centres for PNH in Germany. However, there is no central care centre for PNH patients there might be an overrepresentation and potential bias at smaller centres.

Anhang D Erfüllung national und international verwendeter Qualitätskriterien durch das identifizierte Register

In der nachfolgenden Tabelle ist dargestellt, inwieweit das identifizierte IPIG-Register auf Basis der vorliegenden Informationen national und international verwendete Qualitätskriterien erfüllt. Die Liste der Qualitätskriterien ist dem Rapid Report A19-43 [2] entnommen (Tabelle 7 aus A19-43 exklusive der Kriterien 35 bis 45, die sich auf spezifische Registerstudien beziehen).

Tabelle 7: Erfüllung national und international verwendeter Qualitätskriterien durch das IPIG-Register (mehreseitige Tabelle)

| Nr. | Qualitätskriterium | IPIG-Register |
|-----|---|---------------|
| | Systematik | |
| 1 | Detaillierte Registerbeschreibung (Protokoll) | unklar |
| | Standardisierung | |
| 2 | Exakte Definition / Operationalisierung von Expositionen, klinischen Ereignissen, Endpunkten und Confoundern | unklar |
| 3 | Aktueller Datenplan / Kodierhandbuch | unklar |
| 4 | Verwendung von Standard-Klassifikationen (z. B. ICD-10) und -Terminologien (z. B. MedDRA) | unklar |
| 5 | Verwendung von validierten Standard-Erhebungsinstrumenten (Fragebogen, Skalen, Tests) | ja |
| 6 | Schulungen zur Datenerhebung und -erfassung | ja |
| 7 | Umsetzung eines konsentierten krankheitsspezifischen Kerndatensatzes („core data set“) | ja |
| 8 | Verwendung exakter Datumsangaben zum Patienten (z. B. Geburt, Tod, Schwangerschaft) | ja |
| 9 | Verwendung exakter Datumsangaben zur Erkrankung (z. B. definitive Diagnose, klinisch relevante Ereignisse) | ja |
| 10 | Verwendung exakter Datumsangaben zu wichtigen Untersuchungen | ja |
| 11 | Verwendung exakter Datumsangaben zu Behandlungen / Interventionen (z. B. bei Arzneimitteln Start- / Stop-Datum, Dosis, Dosisänderungen) | ja |
| | Erreichung des Rekrutierungsziels / Stichprobengewinnung | |
| 12 | Klar definierte Ein- und Ausschlusskriterien für Registerpatienten | ja |
| 13 | Vollständigkeit der Registerpatienten (Vollerhebung oder repräsentative Stichprobe) | unklar |
| 14 | Strategien zur Vermeidung ungewollter Selektionen beim Patienteneinschluss, um Repräsentativität zu erreichen | nein |
| | Validität der Datenerhebung | |
| 15 | Vollständigkeit der Daten je Erhebungszeitpunkt | unklar |

Tabelle 7: Erfüllung national und international verwendeter Qualitätskriterien durch das IPIG-Register (mehrseitige Tabelle)

| Nr. | Qualitätskriterium | IPIG-Register |
|---|--|---------------|
| 16 | Vollständigkeit der Erhebungszeitpunkte (loss-to-follow-up, drop-outs) | unklar |
| 17 | Richtigkeit der Daten (accuracy) | unklar |
| 18 | Datenkonsistenz über die Zeit | unklar |
| 19 | Source data verification (z. B. für 10 % zufällig ausgewählter Patienten je Erhebungszentrum) | ja |
| 20 | Registermonitoring durch interne audits | ja |
| 21 | Registermonitoring durch externe audits | ja |
| 22 | QM-System (ggfs. mit regelmäßiger Erhebung von Qualitätsindikatoren) | ja |
| 23 | SOPs zur Datenerhebung | unklar |
| | Übergeordnete Qualitätskriterien | |
| 24 | Transparenz eines Registers (u. a. Finanzierung, Entscheidungswege, Interessenkonflikte) | teilweise |
| 25 | Wissenschaftliche Unabhängigkeit | unklar |
| 26 | Sichere Finanzierung (für geplanten Erhebungszeitraum) | ja |
| 27 | Steering committee, Leitungsgremium | ja |
| 28 | Aktualität der Registerdokumente (z. B. Protokoll, Datenplan, SAP, Einwilligungserklärung etc.) | unklar |
| 29 | Wahrung von Patientenrechten und Datenschutz, Berücksichtigung ethischer Aspekte | unklar |
| 30 | Timeliness (Aktualität / schnelle Verfügbarkeit / Pünktlichkeit der benötigten Ergebnisse) | nein |
| 31 | Flexibilität und Anpassungsfähigkeit (z. B. zur Einbettung von Studien, für weitere Datenerhebung, bei veränderter Versorgungssituation) | nein |
| 32 | Documentation trail – Dokumentation aller Prozess- und Definitionsänderungen im Register | ja |
| 33 | Audit trail – Dokumentation und Attribuierbarkeit aller Datentransaktionen | ja |
| 34 | Verknüpfbarkeit mit anderen Datenquellen | nein |
| | Weitere mögliche Kriterien aus regulatorischer Sicht | |
| 46 | Erhebung und Handling von UEs gemäß regulatorischer Anforderungen | unklar |
| ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision; IPIG: International PNH Interest Group; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; QM: Qualitätsmanagement; SAP: statistischer Analyseplan; SOP: Standard Operating Procedure; UE: unerwünschtes Ereignis | | |

Anhang E Benötigte Stichprobengrößen für verschiedene Anteile von Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Durchbruchhämolyse unter Intervention und Vergleichstherapie sowie für verschiedene Verhältnisse der Stichprobengröße von Intervention zu Vergleichstherapie

Tabelle 8: Benötigte Stichprobengrößen für verschiedene Anteile von Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Durchbruchhämolyse unter Intervention und Vergleichstherapie sowie für verschiedene Verhältnisse der Stichprobengröße von Intervention zu Vergleichstherapie; Signifikanzniveau $\alpha = 2,5 \%$; 1-seitiger Test; Power mindestens 80 %; verschobene Nullhypothese $RR \geq 0,5$ (mehrseitige Tabelle)

| Anteil unter Intervention (%) | Relatives Risiko | Verhältnis von Intervention zur Vergleichstherapie | | | | | | | | | | | | | | |
|--|------------------|--|------|-----|--------|------|-----|--------|-----|-----|--------|-----|------|--------|-----|------|
| | | 5:1 | | | 3:1 | | | 1:1 | | | 1:3 | | | 1:5 | | |
| | | Stichprobengröße | | | | | | | | | | | | | | |
| | | Gesamt | I | K | Gesamt | I | K | Gesamt | I | K | Gesamt | I | K | Gesamt | I | K |
| Anteil unter der Vergleichstherapie: 15 % | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 3,0 | 0,20 | 720 | 600 | 120 | 600 | 450 | 150 | 594 | 297 | 297 | 972 | 243 | 729 | 1392 | 232 | 1160 |
| 3,3 | 0,22 | 852 | 710 | 142 | 708 | 531 | 177 | 696 | 348 | 348 | 1140 | 285 | 855 | 1632 | 272 | 1360 |
| 3,6 | 0,24 | 1026 | 855 | 171 | 848 | 636 | 212 | 826 | 413 | 413 | 1348 | 337 | 1011 | 1932 | 322 | 1610 |
| 3,9 | 0,26 | 1236 | 1030 | 206 | 1020 | 765 | 255 | 990 | 495 | 495 | 1612 | 403 | 1209 | 2310 | 385 | 1925 |
| 4,2 | 0,28 | 1518 | 1265 | 253 | 1248 | 936 | 312 | 1202 | 601 | 601 | 1956 | 489 | 1467 | 2796 | 466 | 2330 |
| 4,5 | 0,30 | 1890 | 1575 | 315 | 1548 | 1161 | 387 | 1484 | 742 | 742 | 2408 | 602 | 1806 | 3438 | 573 | 2865 |
| Anteil unter der Vergleichstherapie: 20 % | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 4,0 | 0,20 | 522 | 435 | 87 | 436 | 327 | 109 | 432 | 216 | 216 | 712 | 178 | 534 | 1020 | 170 | 850 |
| 4,4 | 0,22 | 618 | 515 | 103 | 516 | 387 | 129 | 508 | 254 | 254 | 832 | 208 | 624 | 1194 | 199 | 995 |
| 4,8 | 0,24 | 744 | 620 | 124 | 616 | 462 | 154 | 602 | 301 | 301 | 984 | 246 | 738 | 1410 | 235 | 1175 |
| 5,2 | 0,26 | 894 | 745 | 149 | 740 | 555 | 185 | 720 | 360 | 360 | 1180 | 295 | 885 | 1686 | 281 | 1405 |
| 5,6 | 0,28 | 1098 | 915 | 183 | 904 | 678 | 226 | 874 | 437 | 437 | 1428 | 357 | 1071 | 2046 | 341 | 1705 |
| 6,0 | 0,30 | 1368 | 1140 | 228 | 1120 | 840 | 280 | 1080 | 540 | 540 | 1756 | 439 | 1317 | 2514 | 419 | 2095 |

Tabelle 8: Benötigte Stichprobengrößen für verschiedene Anteile von Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Durchbruchhämolyse unter Intervention und Vergleichstherapie sowie für verschiedene Verhältnisse der Stichprobengröße von Intervention zu Vergleichstherapie; Signifikanzniveau $\alpha = 2,5 \%$; 1-seitiger Test; Power mindestens 80 %; verschobene Nullhypothese $RR \geq 0,5$ (mehrseitige Tabelle)

| Anteil unter Intervention (%) | Relatives Risiko | Verhältnis von Intervention zur Vergleichstherapie | | | | | | | | | | | | | | |
|--|------------------|--|-----|-----|--------|-----|-----|--------|-----|-----|--------|-----|------|--------|-----|------|
| | | 5:1 | | | 3:1 | | | 1:1 | | | 1:3 | | | 1:5 | | |
| | | Stichprobengröße | | | | | | | | | | | | | | |
| | | Gesamt | I | K | Gesamt | I | K | Gesamt | I | K | Gesamt | I | K | Gesamt | I | K |
| Anteil unter der Vergleichstherapie: 25 % | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 5,0 | 0,20 | 402 | 335 | 67 | 340 | 255 | 85 | 336 | 168 | 168 | 556 | 139 | 417 | 798 | 133 | 665 |
| 5,5 | 0,22 | 480 | 400 | 80 | 400 | 300 | 100 | 394 | 197 | 197 | 648 | 162 | 486 | 930 | 155 | 775 |
| 6,0 | 0,24 | 570 | 475 | 95 | 476 | 357 | 119 | 466 | 233 | 233 | 768 | 192 | 576 | 1098 | 183 | 915 |
| 6,5 | 0,26 | 690 | 575 | 115 | 572 | 429 | 143 | 560 | 280 | 280 | 916 | 229 | 687 | 1314 | 219 | 1095 |
| 7,0 | 0,28 | 846 | 705 | 141 | 696 | 522 | 174 | 678 | 339 | 339 | 1112 | 278 | 834 | 1590 | 265 | 1325 |
| 7,5 | 0,30 | 1050 | 875 | 175 | 864 | 648 | 216 | 836 | 418 | 418 | 1368 | 342 | 1026 | 1956 | 326 | 1630 |

I: Intervention; K: Kontrolle; RR: relatives Risiko

Anhang F Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Dieses AbD-Konzept wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

| Name | Frage 1 | Frage 2 | Frage 3 | Frage 4 | Frage 5 | Frage 6 | Frage 7 |
|-------------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Ostermann, Helmut | ja | ja | ja | nein | nein | nein | nein |

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen,

einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?