

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-assoziiertes 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, therapiehafter 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 Durchbruchhämolysenf ▫ 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.