

Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V)

Iptacopan (Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie)

Vom 19. Dezember 2024

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	4
3.	Bürokratiekostenermittlung	23
4.	Verfahrensablauf	23
5.	Beschluss	25
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	37
B.	Bewertungsverfahren.....	38
1.	Bewertungsgrundlagen	38
2.	Bewertungsentscheidung	38
2.1	Nutzenbewertung	38
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....	39
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	40
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	44
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	45
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	45
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	46
5.1	Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH	46
5.2	Stellungnahme der Roche Pharma AG.....	78
5.3	Stellungnahme der Swedish Orphan Biovitrum GmbH.....	94
5.4	Stellungnahme der Verbands forschender Arzneimittelhersteller e.V.	102

5.5	Stellungnahme der Alexion Pharma Germany GmbH.....	106
5.6	Stellungnahme der DGHO.....	113
D.	Anlagen	136
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	136

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen aller erstattungsfähigen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen.

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 11 2. Halbsatz SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise ist gemäß § 5 Absatz 8 AM-NutzenV nur das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 30 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der G-BA, ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die Umsatzschwelle gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt. Die Bewertung des G-BA ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens ist gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Iptacopan am 1. Juli 2024 gewesen. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 26. Juni 2024 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Iptacopan zur Behandlung erwachsener Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die eine hämolytische Anämie aufweisen, ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens und die Aussagekraft der Nachweise werden auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Oktober 2024 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G24-16) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom G-BA erstellten Amendments zur Nutzenbewertung getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Iptacopan nicht abgestellt.

¹ Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Iptacopan (Fabhalta) gemäß Fachinformation

Fabhalta wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die eine hämolytische Anämie aufweisen.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 19. Dezember 2024):

Siehe zugelassenes Anwendungsgebiet.

2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

a) Therapienaive Erwachsene mit PNH, die eine hämolytische Anämie aufweisen

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Iptacopan als Monotherapie wie folgt bewertet:

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer hat zur Nutzenbewertung für die Population der therapienaiven Erwachsenen mit PNH, die eine hämolytische Anämie aufweisen, Daten der einarmigen Studie APPOINT-PNH eingereicht. Zudem führt er im Dossier einen indirekten Vergleich unter Verwendung eines Propensity-Score-Verfahrens gegenüber der retrospektiven Vergleichskohorte APPEX durch.

Studie APPOINT-PNH

Die Studie APPOINT-PNH stellt neben der Studie APPLY-PNH eine der insgesamt zwei pivotalen Studien zu Iptacopan im vorliegenden Anwendungsgebiet dar. Die Studie APPOINT-PNH adressiert therapienaive Erwachsene mit PNH, die eine hämolytische Anämie aufweisen. Es handelt es sich um eine abgeschlossene, multizentrische, einarmige Phase III-Studie.

Eingeschlossen wurden Erwachsene mit PNH, die einen Hämoglobin(Hb)-Wert von unter 10 g/dl und einen Laktatdehydrogenase(LDH)-Wert oberhalb des eineinhalbfachen des oberen Normwertes (ULN) aufwiesen. Zudem mussten Impfungen gegen *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* und *Haemophilus influenzae* erfolgt sein. Patientinnen und Patienten mit vorheriger Komplementinhibitorbehandlung, hereditärem Komplementmangel und hämatopoetischer Stammzelltransplantation in der Anamnese sowie mit nachgewiesener Knochenmarkinsuffizienz (definiert als Retikulozyten $< 100 \times 10^9/l$, Thrombozyten $< 30 \times 10^9/l$ und neutrophile Granulozyten $< 0,5 \times 10^9/l$) waren von einer Teilnahme ausgeschlossen.

Die Studie umfasste eine 8-wöchige Screeningperiode, eine 24-wöchige Behandlungsperiode und eine 24-wöchige Extensionsperiode.

Primärer Endpunkt der Studie war der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Hb-Erhöhung um ≥ 2 g/dl bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung. Weitere Endpunkte wurden zur Symptomatik, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu unerwünschten Ereignissen erhoben.

Die primäre Analyse erfolgte präspezifiziert zu Woche 24 am 2. November 2022 zum Ende der Behandlungsphase. Eine weitere Analyse erfolgte präspezifiziert zu Woche 48 mit Datenschnitt vom 18. April 2023 zum Ende der Extensionsphase.

Zur externen Vergleichskohorte APPEX

Für die externe Vergleichskohorte APPEX wurden vom pharmazeutischen Unternehmer im Rahmen einer Literaturrecherche und eines Advisory Boards zunächst insgesamt 15 potentielle Register identifiziert. Eingang in die Vergleichskohorte fanden letztlich patientenindividuelle Daten in Form von Fallberichten des französischen Registers für Knochenmarkversagen (RIME) sowie des St. James University Hospital Leeds. Für das RIME liegen Daten ab 2017, für das St. James University Hospital Leeds ab 2007 vor. Aufgrund der fehlenden Freigabe einer Ethikkommission konnte ein Register des Universitätsklinikums Essen nicht in der Auswertung berücksichtigt werden. Ausschlussgründe für die weiteren Register wurden nicht berichtet.

Zu den für APPEX herangezogenen Datenquellen

Insgesamt liegen nur begrenzt Informationen zur Eignung der beiden Datenquellen zur Bildung der Vergleichskohorte vor. Beide Quellen unterscheiden sich bezüglich der Verfügbarkeit der Daten voneinander (z. B. hinsichtlich der Parameter „Vorliegen einer Infektion“, „Zeichen und Symptome“ sowie „relevante medizinische Historie und weitere Erkrankungen“). Unklar bleibt zudem, wie viele Fallberichte in den Datenbanken die Ein- und Ausschlusskriterien für die Grundpopulation erfüllten. Ein Patientenpool aus den herangezogenen Registern liegt ebenfalls nicht vor.

Laut den vorliegenden Angaben, wurden 91 individuelle Patientendaten ermittelt, von denen 85 (47 aus Frankreich und 38 aus dem Vereinigten Königreich (UK)) in die Vergleichskohorte eingingen. Die Fallzahl von 85 benötigten Fallberichten basiert auf einer Fallzahlschätzung des pharmazeutischen Unternehmers, wobei die Größe der möglichen Gesamtpopulation bzw. Grundpopulation auf Basis der vorliegenden Daten unklar bleibt.

Personen in Frankreich wurden durch Screening identifiziert, während die Stichprobenauswahl für die Vergleichspopulation in UK auf Basis der Screening-Kriterien sowie einer Zufallsauswahl basiert. Eine Rationale oder nähere Erläuterungen zu diesem Vorgehen liegen nicht vor.

Follow-up-Werte wurden unregelmäßig erhoben. Die Zeitpunkte der Laborerhebungen waren so heterogen, dass diese nicht in definierte Zeitabstände unterteilt werden konnten. In der französischen Datenquelle wurden Laborwerte (u. a. Hämoglobin) häufiger erhoben als in der Datenquelle aus UK. In beiden Datenquellen sind laut pharmazeutischem Unternehmer LDH- und Retikulozyten-Werte nur unzureichend vorhanden gewesen. Die Erhebung von Baseline-Werten in den retrospektiven Erhebungen konnte nicht systematisch erfolgen und Zeitpunkte, Verhältnisse oder lokale Referenzintervalle konnten nicht adäquat erhoben werden.

In der Gesamtschau wird davon ausgegangen, dass die herangezogenen Datenquellen nicht von hinreichender Qualität sind.

Zur hergeleiteten Vergleichspopulation APPEX für den indirekten Vergleich

Für die Vergleichskohorte APPEX hat der pharmazeutische Unternehmer Ein- und Ausschlusskriterien angelegt, die an die Kriterien der klinischen Studie APPOINT-PNH angelehnt waren. Neben einer bestätigten PNH-Diagnose mussten die Patientinnen und Patienten einen Hb-Wert von $< 10 \text{ g/dl}$ aufweisen und behandlungsnaiv gegenüber Komplementinhibitoren sein. Zu den Ausschlusskriterien zählten eine Knochenmarktransplantation innerhalb eines Jahres vor Beginn der Therapie mit Anti-C5-Antikörpern, hereditärer Komplementmangel sowie eine Retikulozytenzahl von $< 60 \times 10^9/l$, um ein Knochenmarkversagen auszuschließen.

Ein- und Ausschlusskriterien der Vergleichskohorte APPEX weichen somit in Teilen von denen der klinischen Studie ab. Beispielsweise wurde der Ausschlussgrund des Knochenmarkversagens unterschiedlich und vereinfacht operationalisiert und die Eignungsschwelle bezüglich der Retikulozytenzahl unterschiedlich festgelegt. Insgesamt kann

nicht ausgeschlossen werden, dass Personen in APPEX eingeschlossen worden sind, bei denen ein Knochenmarkversagen vorlag. Dies ist jedoch ein eindeutiger Ausschlussgrund der Studie APPOINT-PNH. Ein Hinweis auf unterschiedliche Ein- und Ausschlusskriterien in dieser Hinsicht ist das Vorhandensein eines myelodysplastischen Syndroms, welches bei zwei Personen in der Vergleichskohorte vorlag.

Darüber hinaus liegt in APPEX bei vier Personen zum Einschlusszeitpunkt eine bestehende schwere aplastische Anämie vor, während diesbezügliche Angaben zur APPOINT-PNH Studie fehlen. Weiterhin decken die für APPEX herangezogenen Ein- und Ausschlusskriterien nicht die relevanten Komorbiditäten ab, die für die klinische Studie APPOINT-PNH als Ausschlusskriterium spezifiziert waren. So ist in die Studie APPEX eine Person mit bestehendem Budd-Chiari-Syndrom eingeschlossen worden, welches eine schwere Lebererkrankung mit erhöhtem Thromboserisiko darstellt und ein Ausschlussgrund für die Studie APPOINT-PNH war. Laut Angaben des pharmazeutischen Unternehmers sind in den Datenquellen auch keine Informationen über Nierenerkrankungen bzw. glomeruläre Filtrationsrate oder Kreatinin vorhanden gewesen. Durch die mangelnde Datenverfügbarkeit, kann eine Unterschätzung von relevanten, aber nicht erhobenen Komorbiditäten, nicht ausgeschlossen werden.

Die Unterschiede in den Ein- und Ausschlusskriterien gehen mit einem hohen Risiko für einen Selektionsbias einher und resultieren potentiell in systematisch unterschiedlichen Populationen für den indirekten Vergleich. Weiterhin bestehen systematische Unterschiede in den Erhebungszeitpunkten zwischen den zu vergleichenden Populationen/Studienarmen. Dies erschwert die Vergleichbarkeit zusätzlich, da unklar ist, ob der Behandlungsbeginn in einem vergleichbaren Krankheitsstadium erfolgte (unterschiedlicher „Time Zero“). Die fehlende zeitliche Parallelität führt zu weiteren Unsicherheiten.

Die Studie APPEX berücksichtigt ferner retrospektive Fallberichte von Personen aus Europa. Der Großteil der Teilnehmenden der Studie APPOINT-PNH kam jedoch aus dem asiatischen Raum und gehörte zu 50 % einer chinesischen Population an. Auf Basis der vorliegenden Unterlagen kann nicht ausgeschlossen werden, dass strukturelle Unterschiede in den Baseline-Charakteristika und in der Initiierung einer Behandlung im Versorgungsalltag zwischen der asiatischen und der europäischen Population vorliegen könnten. Dies kann Auswirkungen auf die Positivität haben.

Zur Methodik des indirekten Vergleichs

Zur Identifikation von Confoundern wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers eine systematische Literaturrecherche nach Leitlinien, systematischen Reviews und Beobachtungsstudien im Anwendungsgebiet durchgeführt, wobei 37 Quellen identifiziert wurden. Zudem fand eine Einordnung der identifizierten Confounder durch Experten sowie den Principal Investigator statt. Die Durchführung einer systematischen Literaturrecherche und einer anschließenden Befragung zur Einordnung der Confounder nach Relevanz wird insgesamt als sachgerecht angesehen.

Das Verfahren zur Einordnung und Konsentierung der Relevanz der Confounder ist auf Basis der vorliegenden Unterlagen jedoch nicht nachvollziehbar und stellt aufgrund der Expertenauswahl keine von der Datenverfügbarkeit unabhängige Bewertung der Relevanz sicher. Mehrere Confounder, die häufig in Leitlinien als relevant identifiziert worden sind, sind im Expertengespräch als „nicht wichtig“ klassifiziert worden. Ein Großteil der als „sehr wichtig“ oder „wichtig“ eingestuften Confounder ging nicht ins Propensity-Score-Modell ein. Die vorgenommene Operationalisierung der Aplastischen Anämie/ Neutropenie/ Knochenmarkversagen aus drei unterschiedlichen Confoundern zu einem kombinierten Confounder ist als fraglich anzusehen. Der als wichtig identifizierte Confounder „Nierenerkrankung“ konnte aufgrund eingeschränkter Datenverfügbarkeit nicht ins Modell aufgenommen werden. Als Perturbationsvariable, um laut pharmazeutischem Unternehmer ungemessenem Confounding vorzubeugen, wurden „Alter“ und „Geschlecht“ ins Modell

aufgenommen. Der als „sehr wichtig“ identifizierte Confounder „Performance Status“ wurde ebenfalls nicht ins Modell aufgenommen.

Auf Basis der eingereichten Studienunterlagen hinsichtlich der Relevanz der Confounder kann eine durch die Datenverfügbarkeit getriebene Auswahl der Confounder nicht ausgeschlossen werden. Die Auswahl der verwendeten Confounder für das Propensity-Score-Modell für die Hauptanalyse wird als unvollständig und daher ungeeignet bewertet.

Hinsichtlich der statistischen Methodik wählt der pharmazeutische Unternehmer als Adjustierungsmethode ein Augmented Inverse Probability Weighting (AIPW) mit einem Average Treatment Effect on the Treated(ATT)-Schätzer als „Target of Inference“. Dieser bezieht sich allerdings nicht mehr auf die gesamte hergeleitete Vergleichspopulation, sondern auf eine konstruierte Population, die nicht klar beschreibbar ist. Die genannten Limitationen insbesondere hinsichtlich Vollständigkeit der Confounder, Positivität und „Time Zero“ führen daneben dazu, dass der berechnete Effektschätzer für Aussagen zur Wirksamkeit nicht sinnvoll interpretierbar ist.

Zudem wurde keine Verteilung der Propensity Scores vorgelegt, sodass die Überlappung der Studienpopulationen unklar ist. Somit kann nicht abschließend beurteilt werden, inwiefern sich die erzeugte Pseudopopulation von der Gesamtpopulation unterscheidet und ob sich die Ergebnisse für die Pseudopopulation auf die Gesamtpopulation übertragen lassen.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer herangezogenen statistischen Methoden zur Berechnung der Propensity Scores erfordern teils sehr starke Annahmen an die Datensituation. Die fehlende Berücksichtigung von relevanten Confoundern und deren eingeschränkte Vergleichbarkeit bezüglich „Time Zero“ sowie nicht dargelegte Positivität können jedoch nicht durch komplexe statistische Methoden mit unbegründeten Entscheidungsstrukturen zur Modellwahl aufgewogen werden. Auf Basis der vorliegenden Unterlagen führen die eingereichten Analysen zu dem Modell, welches am besten zu der vorliegenden Datensituation und der herangezogenen Entscheidungsstruktur passt. Eine datengetriebene Modellauswahl kann auf Basis der vorliegenden Unterlagen nicht ausgeschlossen werden.

Im vorgelegten indirekten Vergleich wird zudem auch nur eine Auswahl an Endpunkten betrachtet. Für patientenberichtete Endpunkte und zu unerwünschten Ereignissen liegen keine vergleichenden Analysen vor.

Fazit zum vorgelegten indirekten Vergleich

In der Gesamtschau führen die limitierte Datenverfügbarkeit, die unklare Strukturgleichheit und Vergleichbarkeit der Population der Studie APPOINT-PNH mit der externen Vergleichskohorte APPEX sowie die unzureichende Confounder-Adjustierung mittels der verwendeten Propensity-Score-Methoden dazu, dass das durchgeführte Propensity-Score-Verfahren als nicht valide und die resultierenden Effektschätzer als nicht interpretierbar bewertet werden. Der vorgelegte indirekte Vergleich wird daher für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen.

Zu den Ergebnissen der Studie APPOINT-PNH

Mortalität

Das Gesamtüberleben wurde in der Studie APPOINT-PNH nicht als eigenständiger Endpunkt erhoben. Todesfälle wurden im Rahmen der Erhebung unerwünschter Ereignisse erfasst. Während der gesamten Studiendauer ist kein Todesfall aufgetreten.

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist eine vergleichende Bewertung des Gesamtüberlebens nicht möglich.

Morbidität

Hämoglobinwert-assoziiierter Endpunkt

Primärer Endpunkt der Studie war eine Erhöhung des Hb-Wertes um ≥ 2 g/dl bei gleichzeitiger Transfusionsfreiheit.

Der Endpunkt stellt einen Laborparameter ohne direkten Symptombefund dar und ist nicht per se patientenrelevant. Da es sich um den primären Endpunkt handelt, wird dieser ergänzend dargestellt.

Transfusionsfreiheit

Der Endpunkt Transfusionsfreiheit war definiert als der Anteil der Personen, die zwischen Woche 2 und Woche 24 bzw. Woche 48 keine Transfusion von Erythrozytenkonzentrat (EK) erhielt sowie keines der folgenden Kriterien für die Notwendigkeit einer Transfusion erfüllten:

- Hämoglobin (Hb)-Wert > 7 und ≤ 9 g/dl (> 6 und ≤ 8 g/dl für die chinesische Population) sowie Vorliegen von symptomatischen Transfusionskriterien mit ausreichendem Schweregrad, die eine Transfusion rechtfertigen.
- Hb-Wert < 7 g/dl (≤ 6 g/dl für die chinesische Population) unabhängig vom Auftreten der symptomatischen Transfusionskriterien.

Patientinnen und Patienten, welche die im Studienprotokoll festgelegten Kriterien für eine Transfusion erfüllten, als transfundiert gewertet, unabhängig davon, ob eine Transfusion verabreicht wurde. Somit wurden Personen als Nonresponder („transfundiert“) gewertet, wenn sie die Kriterien zur Transfusion erfüllten, aber tatsächlich keine Transfusion erhielten.

Viele Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet benötigen regelmäßig Transfusionen. Eine langfristige bzw. nachhaltige Vermeidung von Transfusionen (Transfusionsfreiheit bzw. langfristige Transfusionsvermeidung) unter Einhaltung eines definierten Mindestwertes an Hämoglobin stellt im vorliegenden Anwendungsgebiet ein relevantes Therapieziel dar, mit dem eine Kontrolle der Anämie und von anämiebedingten Symptomen bei gleichzeitigem Verzicht auf Transfusionen erreicht wird. Somit kann eine langfristige Transfusionsfreiheit einen patientenrelevanten Endpunkt im vorliegenden Anwendungsgebiet darstellen.

Bezüglich der oben beschriebenen Operationalisierung bestehen Unsicherheiten dahingehend, dass die Gründe für die unterschiedlichen Transfusionskriterien für die chinesische Population unklar bleiben und sich nicht erschließt, warum die Erhebung erst zu Tag 14 beginnt. Der Beginn zu Tag 14 wird insgesamt kritisch gesehen, da Ereignisse die zuvor eintreten unberücksichtigt bleiben. Daher werden im vorliegenden Fall die Auswertungen ab Tag 1 bis Woche 48 zu Patientinnen und Patienten, die tatsächlich eine Transfusion erhalten haben herangezogen. Hierbei zeigt sich bei 85 % der Patientinnen und Patienten eine Transfusionsfreiheit.

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist eine vergleichende Bewertung der Daten nicht möglich.

Durchbruchhämolyse

Der Endpunkt Durchbruchhämolyse war in der Studie APPOINT-PNH definiert als:

- Laktatdehydrogenase (LDH)-Wert $> 1,5 \times \text{ULN}$ sowie Erhöhung des LDH-Wertes im Vergleich zu den letzten beiden Messungen

UND

- Vorliegen von mindestens einem der folgenden klinischen Kriterien:
 - o massive Hämoglobinurie, Schmerzkrise, Dysphagie oder andere klinische Anzeichen oder Symptome in Verbindung mit der PNH ODER

- o Absinken des Hb-Werts um ≥ 2 g/dl im Vergleich zur vorherigen Messung oder einer Messung innerhalb der letzten 15 Tage.

Eine Durchbruchhämolyse konnte somit ausschließlich auf Laborparametern (LDH und Hb) basieren ohne dass klinisch relevante Symptome auftraten. Die beiden in der Studie APPOINT-PNH aufgetretenen Durchbruchhämolysen umfassen allerdings ausschließlich symptomatische Patienten und Patientinnen.

Grundsätzlich sind durchbruchhämolyseassoziierte Symptome patientenrelevant. Im vorliegenden Fall erfolgte die schlussendliche Beurteilung zum Vorliegen einer Durchbruchhämolyse durch die Prüferinnen und Prüfer. Diesbezüglich bleibt unklar, ob durch die Operationalisierung alle Einzelsymptome, die im Kontext einer Durchbruchhämolyse auftreten können, vollumfänglich erfasst worden sind. Auch hinsichtlich der Komponente „oder andere klinische Anzeichen oder Symptome in Verbindung mit der PNH“ bleibt unklar, welche konkreten Ereignisse in die Erhebung des Endpunkts hätten einfließen können und ob damit eine vollständige Erfassung patientenrelevanter Ereignisse sichergestellt ist.

Aufgrund der beschriebenen Unsicherheiten wird der Endpunkt Durchbruchhämolyse im vorliegenden Fall nicht als patientenrelevant angesehen und nur ergänzend dargestellt.

Fatigue (FACIT-Fatigue und Patient Global Impression of Severity (PGIS))

In der Studie APPOINT-PNH wurde die von den Patientinnen und Patienten wahrgenommene Fatigue mittels des FACIT-Fatigue und der PGIS erfasst.

Es zeigen sich dabei in der Größenordnung vergleichbare Ergebnisse. Eine Verbesserung im FACIT-Fatigue Score erreichten 55 % der Patientinnen und Patienten, beim PGIS beträgt der Wert 60 %.

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist eine vergleichende Bewertung der Daten nicht möglich.

Symptomatik (EORTC QLQ-C30)

Daten zur Symptomatik wurden mittels der Symptomskalen des Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben.

Der EORTC QLQ-C30 ist ein generisches Messinstrument zur Erhebung der Symptomatik und Lebensqualität von Patientinnen und Patienten mit onkologischen Erkrankungen. Die Relevanz einzelner Items des Fragebogens für die Symptomatik des vorliegenden Anwendungsgebietes ist unklar. Die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 werden daher nicht für die vorliegende Bewertung herangezogen.

Allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D Visuelle Analogskala)

Der Gesundheitszustand der Patientinnen und Patienten wurde in der Studie APPOINT-PNH mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D Fragebogens erhoben. Es zeigt sich bei 50 % der Patientinnen und Patienten eine Verbesserung.

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist eine vergleichende Bewertung der Daten nicht möglich.

Schwere unerwünschte vaskuläre Ereignisse (MAVE)

Während der gesamten Studiendauer ist kein schweres unerwünschtes vaskuläres Ereignis aufgetreten.

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist eine vergleichende Bewertung der Daten nicht möglich.

Lebensqualität

Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität aus der Studie APPOINT-PNH liegen anhand der Funktionsskalen und der Skala zum globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 vor.

Es zeigen sich in den einzelnen Skalen Verbesserungen im Bereich von 32,5 % bis 75 % der Patientinnen und Patienten.

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist eine vergleichende Bewertung der Daten nicht möglich.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt

UE traten bei etwas über 90 % der Patientinnen und Patienten auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.

Schwerwiegende UE (SUE), schwere UE und Therapieabbrüche aufgrund von UE

SUE traten bei 20 %, schwere UE bei 10 % der Patientinnen und Patienten auf. Zu Therapieabbrüchen aufgrund von UE ist es in der Studie APPOINT-PNH nicht gekommen.

Spezifische UE

Im Detail zeigt sich bei den Ergebnissen zu SUE und schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) auf Ebene der Systemorganklasse (SOC) sowie den UE von besonderem Interesse, die mit einer Inzidenz $> 10\%$ in mindestens einem Studienarm zu beobachten sind, insbesondere, dass Infektionen in einer Größenordnung von etwas über 10 % auftreten.

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist eine vergleichende Bewertung der Nebenwirkungen nicht möglich.

Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung von Iptacopan als Monotherapie liegen hinsichtlich der Population der therapienaiven Erwachsenen mit PNH, die eine hämolytische Anämie aufweisen, Ergebnisse aus der abgeschlossenen, multizentrischen, einarmigen Phase III-Studie APPOINT-PNH zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vor.

Zudem legt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier einen indirekten Vergleich dieser Daten gegenüber retrospektiven Vergleichskohorte APPEX vor.

Der vorgelegte indirekte Vergleich wird aufgrund der limitierten Datenverfügbarkeit, der unklaren Strukturgleichheit und Vergleichbarkeit der Population der Studie APPOINT-PNH mit der externen Vergleichskohorte APPEX sowie der unzureichenden Confounder-Adjustierung mittels der verwendeten Propensity-Score-Methoden als nicht valide bewertet. Der indirekte Vergleich wird daher für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen.

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns der Studie APPOINT-PNH, lässt sich auf Basis der Studienergebnisse keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens treffen.

In der Gesamtschau stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Iptacopan als Monotherapie zur Behandlung von therapienaiven Erwachsenen mit PNH, die eine hämolytische Anämie aufweisen, als nicht quantifizierbar ein, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Aussagekraft der Nachweise

Die Nutzenbewertung basiert auf den Daten der einarmigen pivotalen Studie APPOINT-PNH. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist eine vergleichende Bewertung nicht möglich und

es lässt sich auf Basis der Studienergebnisse keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens treffen.

In der Gesamtschau resultiert daraus die Einordnung der Aussagekraft der Nachweise in die Kategorie „Anhaltspunkt“.

b) Vorbehandelte Erwachsene mit PNH, die eine hämolytische Anämie aufweisen

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Iptacopan als Monotherapie wie folgt bewertet: Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Begründung:

Für die Population der vorbehandelten Erwachsenen mit PNH, die eine hämolytische Anämie aufweisen, hat der pharmazeutische Unternehmer Daten der Studie APPLY-PNH vorgelegt.

Die Studie APPLY-PNH stellt neben der Studie APPOINT-PNH eine der insgesamt zwei pivotalen Studien zu Iptacopan im vorliegenden Anwendungsgebiet dar. Die Studie APPLY-PNH adressiert vorbehandelte Erwachsene mit PNH, die eine hämolytische Anämie aufweisen. Es handelt sich um eine abgeschlossene, multizentrische, offene, randomisiert-kontrollierte Phase III-Studie.

Eingeschlossen wurden Erwachsene mit PNH, die einen Hämoglobin(Hb)-Wert von unter 10 g/dl aufwiesen und seit mindestens sechs Monaten auf eine stabile Behandlung mit einem Anti-C5-Antikörper (Ravulizumab oder Eculizumab) eingestellt waren. Zudem mussten Impfungen gegen *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* und *Haemophilus influenzae* erfolgt sein. Patientinnen und Patienten mit hereditärem Komplementmangel und hämatopoetischer Stammzelltransplantation in der Anamnese sowie mit nachgewiesener Knochenmarkinsuffizienz (definiert als Retikulozyten $< 100 \times 10^9/l$, Thrombozyten $< 30 \times 10^9/l$ und neutrophile Granulozyten $< 0,5 \times 10^9/l$) waren von einer Teilnahme ausgeschlossen.

Die Studie umfasste eine 8-wöchige Screeningperiode, eine 24-wöchige randomisiert-kontrollierte Behandlungsperiode (RCP) und eine 24-wöchige Extensionsperiode, in der alle Patientinnen und Patienten Iptacopan erhielten. Für die RCP wurden die Patientinnen und Patienten in den Interventionsarm (Iptacopan; N = 62) und den Kontrollarm (Fortführung von Ravulizumab oder Eculizumab; N = 35) stratifiziert nach dem vorherigen Anti-C5-Antikörper (Eculizumab vs. Ravulizumab) und der Transfusionshistorie in den letzten sechs Monaten vor Randomisierung (Transfusion erhalten vs. keine Transfusion erhalten) randomisiert.

Co-Primäre Endpunkte der Studie waren der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Hb-Erhöhung um ≥ 2 g/dl bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung sowie der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Hb-Erhöhung auf ≥ 12 g/dl bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung. Weitere Endpunkte wurden zur Symptomatik, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu unerwünschten Ereignissen erhoben.

Die primäre Analyse erfolgte präspezifiziert zu Woche 24 am 26. September 2022 zum Ende der RCP. Die finale Analyse erfolgte präspezifiziert zu Woche 48 mit Datenschnitt vom 6. März 2023 zum Ende der Extensionsperiode.

Mortalität

Das Gesamtüberleben wurde in der Studie APPLY-PNH nicht als eigenständiger Endpunkt erhoben. Todesfälle wurden im Rahmen der Erhebung unerwünschter Ereignisse erfasst. Während der gesamten Studiendauer ist kein Todesfall aufgetreten.

Morbidität

Hämoglobinwert-assoziierte Endpunkte

Co-primäre Endpunkte der Studie waren eine Erhöhung des Hb-Werts um ≥ 2 g/dl sowie auf ≥ 12 g/dl bei gleichzeitiger Transfusionsfreiheit.

Die Endpunkte stellen Laborparameter ohne direkten Symptombefund dar und sind nicht per se patientenrelevant. Da es sich um die co-primären Endpunkte handelt, werden diese ergänzend dargestellt.

Transfusionsfreiheit

Der Endpunkt Transfusionsfreiheit war definiert als der Anteil der Personen, die zwischen Woche 2 und Woche 24 der RCP keine Transfusion von Erythrozytenkonzentrat (EK) erhielt bzw. keines der folgenden Kriterien für die Notwendigkeit einer Transfusion erfüllten:

- Hämoglobin (Hb)-Wert ≤ 9 g/dl bei Vorliegen klinischer Anzeichen oder Symptome in einem Schweregrad, welche eine Transfusion rechtfertigen.
- Hb-Wert ≤ 7 g/dl unabhängig vom Vorliegen klinischer Anzeichen oder Symptome.

Viele Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet benötigen regelmäßig Transfusionen. Eine langfristige bzw. nachhaltige Vermeidung von Transfusionen (Transfusionsfreiheit bzw. langfristige Transfusionsvermeidung) unter Einhaltung eines definierten Mindestwertes an Hämoglobin stellt im vorliegenden Anwendungsgebiet ein relevantes Therapieziel dar, mit dem eine Kontrolle der Anämie und von anämiebedingten Symptomen bei gleichzeitigem Verzicht auf Transfusionen erreicht wird. Somit kann eine langfristige Transfusionsfreiheit einen patientenrelevanten Endpunkt im vorliegenden Anwendungsgebiet darstellen.

Bezüglich der oben beschriebenen Operationalisierung bestehen Unsicherheiten dahingehend, dass der Beginn der Erhebung zu Woche 2 insgesamt kritisch gesehen wird, da Ereignisse die zuvor eintreten, unberücksichtigt bleiben. Zudem wurden Patientinnen und Patienten, welche die im Studienprotokoll festgelegten Kriterien für eine Transfusion erfüllten, als transfundiert gewertet, unabhängig davon, ob eine Transfusion verabreicht wurde. Somit wurden Personen als Nonresponder („transfundiert“) gewertet, wenn sie die Kriterien zur Transfusion erfüllten, aber tatsächlich keine Transfusion erhielten.

Diesbezüglich hat der pharmazeutische Unternehmer mit seiner schriftlichen Stellungnahme weitere Analysen zum Endpunkt Transfusionsfreiheit nachgereicht, von denen im vorliegenden Fall die Auswertungen ab Tag 1 bis Woche 24 zu Patientinnen und Patienten, die tatsächlich eine Transfusion bei gleichzeitig vorliegender Symptomatik erhalten haben, herangezogen wird.

Dabei zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Iptacopan.

Durchbruchhämolyse

Der Endpunkt Durchbruchhämolyse war in der Studie APPLY-PNH definiert als:

- Laktatdehydrogenase (LDH)-Wert $> 1,5 \times \text{ULN}$ sowie Erhöhung des LDH-Wertes im Vergleich zu den letzten beiden Messungen

UND

- Vorliegen von mindestens einem der folgenden klinischen Kriterien:
 - o massive Hämoglobinurie, Schmerzkrise, Dysphagie oder andere klinische Anzeichen oder Symptome in Verbindung mit der PNH ODER
 - o Absinken des Hb-Werts um ≥ 2 g/dl im Vergleich zur vorherigen Messung oder einer Messung innerhalb der letzten 15 Tage.

Eine Durchbruchhämolyse konnte somit ausschließlich auf Laborparametern (LDH und Hb) basieren ohne dass klinisch relevante Symptome auftraten. Mit seiner schriftlichen Stellungnahme reichte der pharmazeutische Unternehmer weitere Analysen zum Endpunkt Durchbruchhämolyse ein, welche ausschließlich symptomatische Patienten und Patientinnen umfassen.

Grundsätzlich sind durchbruchhämolyseassoziierte Symptome patientenrelevant. Im vorliegenden Fall erfolgte die schlussendliche Beurteilung zum Vorliegen einer Durchbruchhämolyse durch die Prüferinnen und Prüfer. Diesbezüglich bleibt unklar, ob durch die Operationalisierung alle Einzelsymptome, die im Kontext einer Durchbruchhämolyse auftreten können, vollumfänglich erfasst worden sind. Auch hinsichtlich der Komponente „oder andere klinische Anzeichen oder Symptome in Verbindung mit der PNH“ bleibt unklar, welche konkreten Ereignisse in die Erhebung des Endpunkts eingeflossen sind und ob damit eine vollständige Erfassung patientenrelevanter Ereignisse sichergestellt ist.

Aufgrund der beschriebenen Unsicherheiten wird der Endpunkt Durchbruchhämolyse im vorliegenden Fall nicht als patientenrelevant angesehen und nur ergänzend dargestellt.

Fatigue (FACIT-Fatigue und Patient Global Impression of Severity (PGIS))

In der Studie APPLY-PNH wurde die von den Patientinnen und Patienten wahrgenommene Fatigue mittels des FACIT-Fatigue und der PGIS erfasst.

Es zeigt sich in den Ergebnissen zu beiden Messinstrumenten jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil von Iptacopan.

Symptomatik (EORTC QLQ-C30)

Daten zur Symptomatik wurden mittels der Symptomskalen des Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben, die allerdings aus den bereits zuvor genannten Gründen nicht für die vorliegende Bewertung herangezogen werden.

Allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D Visuelle Analogskala)

Der Gesundheitszustand der Patientinnen und Patienten wurde in der Studie APPLY-PNH mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D Fragebogens erhoben. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Iptacopan.

Schwere unerwünschte vaskuläre Ereignisse (MAVE)

Bei schweren unerwünschten vaskulären Ereignissen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

In der Gesamtschau der Ergebnisse zur Morbidität zeigen sich Vorteile im Endpunkt Transfusionsfreiheit, bezüglich des Symptoms Fatigue sowie des allgemeinen Gesundheitszustands, die insgesamt als eine deutliche Verbesserung der Morbidität bewertet werden.

Lebensqualität

Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität aus der Studie APPLY-PNH liegen anhand der Funktionsskalen und der Skala zum globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 vor.

Es zeigen sich statistisch signifikante Vorteile von Iptacopan in den Skalen zur körperlichen Funktion, Rollenfunktion, sozialen Funktion und zum globalen Gesundheitsstatus, die insgesamt als eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität bewertet werden.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt

UE traten bei jeweils etwa 80 % der Patientinnen und Patienten in den Studienarmen auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.

Schwerwiegende UE (SUE), schwere UE und Therapieabbrüche aufgrund von UE

Bei den Endpunkten SUE, schwere UE und Therapieabbrüche aufgrund von UE zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Spezifische UE

Im Detail zeigen sich bei den Ergebnissen zu SUE und schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3), die mit einer Inzidenz $> 5\%$ aufgetreten sind auf Ebene der Systemorganklasse (SOC) oder der Preferred Terms (PT) sowie bei den UE von besonderem Interesse keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung von Iptacopan als Monotherapie liegen hinsichtlich der Population der vorbehandelten Erwachsenen mit PNH, die eine hämolytische Anämie aufweisen, Ergebnisse aus der abgeschlossenen, multizentrischen, offenen, randomisiert-kontrollierten Phase III-Studie APPLY-PNH zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vor. In der Studie wurde Iptacopan gegenüber einer Fortführung der Therapie mit Eculizumab oder Ravulizumab verglichen.

Hinsichtlich der Mortalität traten in der Studie APPLY-PNH keine Todesfälle auf.

In der Endpunktkategorie Morbidität zeigen sich Vorteile bezüglich des Endpunkts Transfusionsfreiheit, des Symptoms Fatigue sowie beim allgemeinen Gesundheitszustand, die insgesamt als eine deutliche Verbesserung der Morbidität bewertet werden.

Bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen Vorteile bei der körperlichen Funktion, Rollenfunktion, emotionalen Funktion und beim globalen Gesundheitsstatus vor, die insgesamt als eine deutliche Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bewertet werden.

Bei den Nebenwirkungen lassen sich insgesamt weder Vor- noch Nachteile von Iptacopan gegenüber Ravulizumab oder Eculizumab ableiten.

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

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

In der Gesamtschau stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Iptacopan als Monotherapie zur Behandlung von vorbehandelten Erwachsenen mit PNH, die eine hämolytische Anämie aufweisen, als nicht quantifizierbar ein, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Aussagekraft der Nachweise

Die vorliegende Bewertung beruht auf den Ergebnissen der offenen, randomisiert-kontrollierten Phase III-Studie APPLY-PNH.

Das Verzerrungspotential wird auf Studienebene sowie auf Endpunktebene insbesondere hinsichtlich der patientenberichteten Endpunkte, aufgrund des offenen Studiendesigns als hoch bewertet.

Die Aussagekraft der Nachweise wird daher in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingestuft.

2.1.3 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittel Fabhalta mit dem Wirkstoff Iptacopan.

Iptacopan wurde als Orphan Drug in folgendem Anwendungsgebiet zugelassen:

„Fabhalta wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die eine hämolytische Anämie aufweisen.“

Die Zulassung basiert auf den Studien APPOINT-PNH und APPLY-PNH, sodass sich folgende Patientengruppen ergeben:

a) Therapienaive Erwachsene mit PNH, die eine hämolytische Anämie aufweisen

und

b) Vorbehandelte Erwachsene mit PNH, die eine hämolytische Anämie aufweisen.

Zu Patientengruppe a)

Für Patientengruppe a) liegen Ergebnisse aus der abgeschlossenen, multizentrischen, einarmigen Phase III-Studie APPOINT-PNH zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vor.

Zudem legt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier einen indirekten Vergleich dieser Daten gegenüber retrospektiven Vergleichskohorte APPEX vor.

Der vorgelegte indirekte Vergleich wird aufgrund der limitierten Datenverfügbarkeit, der unklaren Strukturgleichheit und Vergleichbarkeit der Population der Studie APPOINT-PNH mit der externen Vergleichskohorte APPEX sowie der unzureichenden Confounder-Adjustierung mittels der verwendeten Propensity-Score-Methoden als nicht valide bewertet und entsprechend nicht herangezogen.

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns der Studie APPOINT-PNH, lässt sich auf Basis der Studienergebnisse keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens treffen.

In der Gesamtschau stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens als nicht quantifizierbar ein, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Aufgrund des einarmigen Designs lässt sich auf Basis der Studienergebnisse keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens treffen. Die Aussagekraft der Nachweise wird in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingeordnet.

Zu Patientengruppe b)

Für Patientengruppe b) liegen Ergebnisse aus der abgeschlossenen, multizentrischen, offenen, randomisiert-kontrollierten Phase III-Studie APPLY-PNH zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vor. In der Studie wurde Iptacopan gegenüber einer Fortführung der Therapie mit Eculizumab oder Ravulizumab verglichen.

Hinsichtlich der Mortalität traten in der Studie APPLY-PNH keine Todesfälle auf.

In der Endpunktkategorie Morbidität zeigen sich Vorteile hinsichtlich der Transfusionsfreiheit, des Symptoms Fatigue sowie des allgemeinen Gesundheitszustands, die insgesamt als eine deutliche Verbesserung der Morbidität bewertet werden.

Bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigt sich ebenfalls eine insgesamt deutliche Verbesserung.

Bei den Nebenwirkungen lassen sich insgesamt weder Vor- noch Nachteile von Iptacopan gegenüber Ravulizumab oder Eculizumab ableiten.

Aufgrund dessen, dass für einen großen Teil der Patientinnen und Patienten der Studie APPLY-PNH davon auszugehen ist, dass die unveränderte Fortführung der Therapie mit Ravulizumab oder Eculizumab nicht den aktuellen deutschen Versorgungsstandard abbildet, besteht eine relevante Limitation hinsichtlich der Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie APPLY-PNH auf den deutschen Versorgungskontext, weshalb in der Gesamtbewertung vom G-BA ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen auf Basis der deutlichen Vorteile von Iptacopan gegenüber einer Fortführung der Therapie mit Eculizumab oder Ravulizumab hinsichtlich der Verbesserung der Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität festgestellt wird.

Insbesondere aufgrund des offenen Studiendesigns wird die Aussagekraft der Nachweise in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingestuft.

2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgenommene Herleitung der Patientenzahlen ist rechnerisch überwiegend nachvollziehbar, jedoch mit Unsicherheiten behaftet. Diese bestehen beispielsweise darin, dass der pharmazeutische Unternehmer bei seinem Vorgehen implizit davon ausgeht, dass alle komplementinhibitorvorbehandelten Patientinnen und Patienten weiterhin eine hämolytische Anämie aufweisen und darin, dass eine hämolytische Anämie bei komplementinhibitor-naiven Patientinnen und Patienten über das Vorliegen einer hohen Krankheitsaktivität in der Untergrenze operationalisiert wurde.

Um angesichts dieser Unsicherheiten eine konsistente Betrachtung der Patientenzahlen unter Berücksichtigung der zuletzt getroffenen Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im gegenständlichen Anwendungsgebiet zu ermöglichen, werden für den vorliegenden Beschluss die Angaben aus den Beschlüssen zu Pegcetacoplan vom 22. November 2024 und vom 15. September 2022 zu Grunde gelegt.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Fabhalta (Wirkstoff: Iptacopan) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 20. November 2024):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/fabhalta-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Iptacopan soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit hämatologischen Erkrankungen erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte erfolgen.

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial, welches Informationen für medizinisches Fachpersonal und für Patientinnen und Patienten enthält, sowie eine Patientenkarte zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial sowie die Patientenkarte enthalten insbesondere Anweisungen bezüglich des unter Iptacopan erhöhten Risikos einer Infektion mit bekapselten Bakterien. Das Schulungsmaterial enthält zudem auch Anweisungen hinsichtlich des Risikos einer schweren Hämolyse nach Absetzen von Iptacopan. Die Patientenkarte soll den Patientinnen und Patienten zur Verfügung gestellt werden.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Dezember 2024).

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Iptacopan	Kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365,0

Verbrauch:

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstage	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Iptacopan	200 mg	400 mg	2 x 200 mg	365	730 x 200 mg

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenaufpreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Iptacopan	3 x 56 HKP	112 400,99 €	2,00 €	6 418,65 €	105 980,34 €
Abkürzungen: FTA = HKP = Hartkapseln					

Stand Lauer-Taxe: 1. Dezember 2024

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen entstehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Für die Kostendarstellung werden keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen berücksichtigt.

Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 1. Oktober 2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Absatz 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung

nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m. den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerfO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende

Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen – ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

a) Therapienaive Erwachsene mit PNH, die eine hämolytische Anämie aufweisen

Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.

b) Vorbehandelte Erwachsene mit PNH, die eine hämolytische Anämie aufweisen

Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel Verfo und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Am 26. Juni 2024 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Iptacopan beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 1. Oktober 2024 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Oktober 2024.

Die mündliche Anhörung fand am 11. November 2024 statt.

Ein Amendment zur Nutzenbewertung mit einer ergänzenden Bewertung wurde am 28. November 2024 vorgelegt.

Am 7. Oktober 2024 wurde eine neue Version der Dossierbewertung des G-BA zu vorbehandelten Pateninnen und Patienten erstellt. Diese Version 1.1 vom 7. Oktober 2024 ersetzt Version 1.0 der Dossierbewertung vom 1. Oktober 2024 und wurde dem Unterausschuss Arzneimittel in seiner Sitzung am 29. Oktober 2024 zur Kenntnis gegeben. Das Bewertungsergebnis wurde durch die Änderungen in Version 1.1 im Vergleich zur Version 1.0 nicht beeinflusst.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreterinnen und Vertreter der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreterinnen und Vertreter des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 10. Dezember 2024 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 19. Dezember 2024 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	24. September 2024	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	5. November 2024	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	11. November 2024	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	19. November 2024 3. Dezember 2024	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	10. Dezember 2024	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	19. Dezember 2024	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 19. Dezember 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende
Prof. Hecken



5. Beschluss

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL)::

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Iptacopan (paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie)

Vom 19. Dezember 2024

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 19. Dezember 2024 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BANz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 19. Dezember 2024 (BANz AT 31.01.2025 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Iptacopan wie folgt ergänzt:**

Iptacopan

Beschluss vom: 19. Dezember 2024
In Kraft getreten am: 19. Dezember 2024
BAnz AT 13.02.2025 B1

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 17. Mai 2024):

Fabhalta wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die eine hämolytische Anämie aufweisen.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 19. Dezember 2024):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Iptacopan ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) in Verbindung mit § 5 Absatz 8 AM-NutzenV unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

a) Therapienaive Erwachsene mit PNH, die eine hämolytische Anämie aufweisen

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Iptacopan als Monotherapie:

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

b) Vorbehandelte Erwachsene mit PNH, die eine hämolytische Anämie aufweisen

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Iptacopan als Monotherapie:

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

a) Therapienaive Erwachsene mit PNH, die eine hämolytische Anämie aufweisen

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Die Daten sind nicht bewertbar.
Morbidität	n. b.	Die Daten sind nicht bewertbar.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Die Daten sind nicht bewertbar.
Nebenwirkungen	n. b.	Die Daten sind nicht bewertbar.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

APPOINT-PNH:

- einarmige Phase-III-Studie
- 24-wöchige Hauptbehandlungsphase und 24-wöchige Extensionsphase

Mortalität

Endpunkt	Iptacopan	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
Gesamtüberleben		
Es traten keine Todesfälle auf.		

Morbidität

Endpunkt	Iptacopan	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
Hämoglobinwert-assoziiertes Endpunkt bis Woche 24 (primärer Endpunkt; ergänzend dargestellt)		
Hb-Erhöhung um ≥ 2 g/dl bei gleichzeitiger Transfusionsfreiheit	40	31 (77,5)
Transfusionsfreiheit von 48 Wochen		

¹ Daten aus den Dossierbewertungen des G-BA (veröffentlicht am 1. Oktober 2024) und dem Amendment zur Dossierbewertung vom 28. November 2024 sofern nicht anders indiziert.

Endpunkt	Iptacopan	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
Personen mit Transfusionsfreiheit während der gesamten Studiendauer (Tag 1 bis Woche 48)	40	34 (85)
Durchbruchhämolyse mit Vorliegen von Symptomen (ergänzend dargestellt)		
	40	2 (5,0)
Fatigue (FACIT-Fatigue)^a		
	40	22 (55)
Fatigue (PGIS)^b		
	40	24 (60)
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)^c		
	40	20 (50)
Schwere unerwünschte vaskuläre Ereignisse (MAVE)		
Es traten keine Ereignisse auf.		

Lebensqualität

Endpunkt	Iptacopan	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen^d		
allgemeiner Gesundheitszustand	40	30 (75)
körperliche Funktion	40	24 (60)
Rollenfunktion	40	27 (67,5)
emotionale Funktion	40	22 (55)
kognitive Funktion	40	13 (32,5)
soziale Funktion	40	20 (50)

Nebenwirkungen

Endpunkt MedDRA-Systemorganklassen/UE von besonderem Interesse	Iptacopan	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)	40	37 (92,5)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	40	8 (20)
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)	40	4 (10)
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen	40	0 (0)
Schwere unerwünschte Ereignisse nach MedDRA-Systemorganklasse (mit einer Inzidenz ≥ 10 %)		
Infektionen	40	5 (12,5)
SUEs nach MedDRA-Systemorganklasse (mit einer Inzidenz ≥ 10 %)		
Infektionen	40	5 (12,5)
UEs von besonderem Interesse (mit einer Inzidenz ≥ 10 %)		
Hypersensitivität	40	4 (10)
Schwere oder schwerwiegende Infektionen	40	5 (12,5)
^a Verbesserung um ≥ 8 Punkte. Skala von 0 bis 52. Höhere Werte zeigen geringere Beschwerden an. ^b Verbesserung um ≥ 1 Kategorie. Als Verbesserung ist der Wechsel in ≥ 1 tiefere Kategorie definiert. ^c Verbesserung um ≥ 15 Punkte. Werte von 0 bis 100; höhere Werte entsprechen einem besseren Gesundheitszustand. ^d Verbesserung um ≥ 10 Punkte. Werte von 0 bis 100; höhere Werte entsprechen einer besseren Funktion bzw. Gesundheit/Lebensqualität. Verwendete Abkürzungen: CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EORTC QLQ-C30 = European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D VAS = visuelle Analogskala des European Quality of Life 5-Dimension; FACIT-Fatigue = Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue Scale; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; PGIS = Patient Global Impression of Severity		

b) Vorbehandelte Erwachsene mit PNH, die eine hämolytische Anämie aufweisen

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Es traten keine Todesfälle auf.
Morbidität	↑	Vorteile im Endpunkt Transfusionsfreiheit sowie in den Symptomskalen zur Fatigue und in der Skala zum Gesundheitszustand.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↑	Vorteile in den Skalen zur körperlichen-, emotionalen- und Rollenfunktion sowie in der Skala zum allgemeinen Gesundheitszustand.
Nebenwirkungen	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

Studie APPLY-PNH:

- offene, randomisiert kontrollierte Phase-III-Studie
- Iptacopan **versus** Eculizumab oder Ravulizumab
- 24-wöchige randomisiert kontrollierte Phase und 24-wöchige Extensionsphase

Mortalität

Endpunkt	Iptacopan		Eculizumab oder Ravulizumab		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Gesamtüberleben					
Es traten keine Todesfälle auf.					

Morbidität

Endpunkt	Iptacopan		Eculizumab oder Ravulizumab		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) Modellgeschätzter Responderanteil (%) [95%-KI]	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) Modellgeschätzter Responderanteil (%) [95%-KI]	RR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Hämoglobinwert-assoziierte Endpunkte bis Woche 24 (co-primäre Endpunkte; ergänzend dargestellt)					
Hb-Erhöhung um ≥ 2 g/dl bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung	60	51 (85,0) 82,3 [73,4; 90,2]	35	0 (0) 2,0 [1,1; 4,1]	40,20 [20,73; 74,82] < 0,0001 AD = 80,3 %
Hb-Erhöhung auf ≥ 12 g/dl bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung	60	42 (70,0) 68,8 [58,4; 78,9]	35	0 (0) 1,8 [0,9; 4,0]	38,22 [16,87; 78,63] < 0,0001 AD = 67,0 %

Endpunkt	Iptacopan		Eculizumab oder Ravulizumab		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Transfusionsfreiheit von 24 Wochen^b					
Tag 1 bis Woche 24	62	57 (91,9)	35	17 (48,6)	1,89 [1,34; 2,68] < 0,001 AD = 43,3 %
Durchbruchhämolyse mit Vorliegen von Symptomen (ergänzend dargestellt)					
	62	1 (1,6)	35	6 (17,1)	0,09 [0,01; 0,75] 0,004 AD = 15,5 %
Fatigue (FACIT-Fatigue)^c					
	62	32 (51,6)	31	3 (9,7)	5,33 [1,77; 16,06] 0,003 AD = 41,9 %
Fatigue (PGIS)^d					

Endpunkt	Iptacopan		Eculizumab oder Ravulizumab		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
	62	27 (43,6)	31	5 (16,1)	2,70 [1,15; 6,33] 0,02 AD = 27,5 %
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)^e					
	62	26 (41,9)	31	3 (9,7)	4,33 [1,42; 13,21] 0,01 AD = 32,2 %
Schwere unerwünschte vaskuläre Ereignisse (MAVE)					
	62	1 (1,6)	35	0 (0)	k. A. 0,32

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Iptacopan		Eculizumab oder Ravulizumab		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen^f					
allgemeiner Gesundheitszustand	62	37 (59,7)	31	7 (22,6)	2,64 [1,33; 5,23] 0,01 AD = 37,1 %
körperliche Funktion	62	38 (61,3)	31	7 (22,6)	2,71 [1,37; 5,36] 0,004 AD = 38,7 %
Rollenfunktion	62	31 (50,0)	31	8 (25,8)	1,94 [1,01; 3,70] 0,045 AD = 24,2 %
emotionale Funktion	62	25 (40,3)	31	4 (12,9)	3,13 [1,19; 8,19] 0,02 AD = 27,4 %

Endpunkt	Iptacopan		Eculizumab oder Ravulizumab		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
kognitive Funktion	62	22 (35,5)	31	9 (29,0)	1,22 [0,64; 2,33] 0,54
soziale Funktion	62	27 (43,5)	31	8 (25,8)	1,69 [0,87; 3,27] 0,12

Nebenwirkungen

Endpunkt MedDRA-Systemorganklassen/ Preferred Terms/UE von besonderem Interesse	Iptacopan		Eculizumab oder Ravulizumab		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)	62	52 (83,9)	35	28 (80,0)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	62	6 (9,7)	35	5 (14,3)	0,68 [0,22; 2,06] 0,49
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4)	62	3 (4,8)	35	3 (8,6)	0,56 [0,12; 2,65] 0,47
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen	62	0 (0)	35	0 (0)	-
Schwere unerwünschte Ereignisse nach MedDRA (mit einer Inzidenz ≥ 5 % in einem Studienarm und statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen; SOC und PT)					
Keine signifikanten Unterschiede.					
SUEs nach MedDRA (mit einer Inzidenz ≥ 5 % in einem Studienarm und statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen; SOC und PT)					
Keine signifikanten Unterschiede.					
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (mit statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen)					
Keine signifikanten Unterschiede.					
^a Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung. ^b Umfasst die tatsächlich erhaltenen Transfusionen bei gleichzeitig vorliegender Symptomatik. ^c Verbesserung um ≥ 8 Punkte zu Woche 18 bis Woche 24 gegenüber Baseline. Es wurden jeweils die Mittelwerte der beobachteten Werte der 4 Visiten zwischen Woche 18 und Woche 24 dargestellt. Es musste zu mindestens einer der 4 Visiten ein Wert vorliegen. Skala von 0 bis 52. Höhere Werte zeigen geringere Beschwerden an.					

Endpunkt MedDRA-Systemorganklassen/ Preferred Terms/UE von besonderem Interesse	Iptacopan		Eculizumab oder Ravulizumab		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert

^d Verbesserung um ≥ 1 Kategorie zu Woche 18 bis Woche 24 gegenüber Baseline. Es wurden jeweils die Mittelwerte der beobachteten Werte der 4 Visiten zwischen Woche 18 und Woche 24 dargestellt. Es musste zu mindestens einer der 4 Visiten ein Wert vorliegen. 5-Punkte-Likert-Skala von 0 („keine Symptome“) bis 4 („sehr schwere Symptome“).

^e Verbesserung um ≥ 15 Punkte. Werte von 0 bis 100; höhere Werte entsprechen einem besseren Gesundheitszustand.

^f Verbesserung um ≥ 10 Punkte. Werte von 0 bis 100; höhere Werte entsprechen einer besseren Funktion bzw. Gesundheit/Lebensqualität.

Verwendete Abkürzungen:
AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EORTC QLQ-C30 = European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D VAS = visuelle Analogskala des European Quality of Life 5-Dimension; FACIT-Fatigue = Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue Scale; k. A. = keine Angabe; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; PGIS = Patient Global Impression of Severity; RR = Relatives Risiko; vs. = versus

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

a) Therapienaive Erwachsene mit PNH, die eine hämolytische Anämie aufweisen

ca. 100 bis 425 Patientinnen und Patienten

b) Vorbehandelte Erwachsene mit PNH, die eine hämolytische Anämie aufweisen

ca. 190 bis 520 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Fabhalta (Wirkstoff: Iptacopan) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 20. November 2024):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/fabhalta-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Iptacopan soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit hämatologischen Erkrankungen erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte erfolgen.

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers

Schulungsmaterial, welches Informationen für medizinisches Fachpersonal und für Patientinnen und Patienten enthält, sowie eine Patientenkarte zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial sowie die Patientenkarte enthalten insbesondere Anweisungen bezüglich des unter Iptacopan erhöhten Risikos einer Infektion mit bekapselten Bakterien. Das Schulungsmaterial enthält zudem auch Anweisungen hinsichtlich des Risikos einer schweren Hämolyse nach Absetzen von Iptacopan. Die Patientenkarte soll den Patientinnen und Patienten zur Verfügung gestellt werden.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Iptacopan	460 509,81 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Dezember 2024)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

a) Therapienaive Erwachsene mit PNH, die eine hämolytische Anämie aufweisen

- Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.

b) Vorbehandelte Erwachsene mit PNH, die eine hämolytische Anämie aufweisen

- Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 19. Dezember 2024 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 19. Dezember 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz AT 13.02.2025 B1

(<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtlicher-teil?0>)

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Iptacopan zur Behandlung erwachsener Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die eine hämolytische Anämie aufweisen, ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 26. Juni 2024 ein Dossier zum Wirkstoff Iptacopan eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA und die vom IQWiG erstellte Bewertung der Angaben in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen wurden am 1. Oktober 2024 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Vom G-BA wurde mit Datum vom 28. November 2024 ein Amendment zur Dossierbewertung erstellt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung und der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S. 2, 92 Abs. 3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Iptacopan (Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie) - Gemeinsamer Bundesausschuss



Gemeinsamer
Bundesausschuss

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Iptacopan (Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Iptacopan
- **Handelsname:** Fabhalta
- **Therapeutisches Gebiet:** Paroxysmale Hämoglobinurie (Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Novartis Pharma GmbH
- **Orphan Drug:** ja

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.07.2024
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.10.2024
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.10.2024
- **Beschlussfassung:** Mitte Dezember 2024
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Anwendungsbegleitende Datenerhebung: Iptacopan

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 1 VerfO
Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2024-07-01-D-1075)

Modul 1

(PDF 446,74 kB)

Modul 2

(PDF 634,51 kB)

Modul 3A

(PDF 2,24 MB)

Modul 3B

(PDF 2,27 MB)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1095/>

01.10.2024 - Seite 1 von 4

Modul 4A

(PDF 3,23 MB)

Anhang zu Modul 4A

(PDF 10,30 MB)

Modul 4B

(PDF 3,04 MB)

Anhang zu Modul 4B

(PDF 8,32 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.10.2024 veröffentlicht:

Nutzenbewertung G-BA für vorbehandelte Patienten

(PDF 1,08 MB)

Nutzenbewertung G-BA für nicht vorbehandelte Patienten

(PDF 879,04 kB)

Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen IQWiG

(PDF 400,57 kB)

Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungnahmeverfahren

(PDF 243,30 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.10.2024
 - Mündliche Anhörung: 11.11.2024
- Bitte melden Sie sich bis zum 04.11.2024 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word

(Word 37,34 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.10.2024** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Iptacopan - 2024-07-01-D-1075*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 11.11.2024 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 04.11.2024 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Dezember 2024). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Letzte Änderungen | als RSS-Feed ([Tipps zur Nutzung](#))

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 11. November 2024 um 11:08 Uhr beim Gemeinsamen
Bundesausschuss

Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Iptacopan

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Novartis Pharma GmbH	22.10.2024
Swedish Orphan Biovitrum GmbH	21.10.2024
Roche Pharma AG	22.10.2024
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.10.2024
Alexion Pharma Germany GmbH	22.10.2024
DGHO	23.10.2024

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Novartis Pharma GmbH						
Fr. Dr. Howe	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Hr. Dr. Wasmuth	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Hr. Dr. Klebs	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Hr. Jeratsch	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Swedish Orphan Biovitrum GmbH						
Fr. Dr. Kiewning	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Roche Pharma AG						
Fr. Dr. Luig	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. Schmidt	ja	nein	nein	nein	nein	ja
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Hr. Dr. Rasch	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Alexion Pharma Germany GmbH						
Fr. Dr. Wacker	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. Bindig	ja	nein	nein	nein	nein	ja
DGHO						
Hr. Prof. Dr. Wörmann	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Hr. Prof. Dr. Röth	nein	ja	ja	nein	nein	nein
Hr. Prof. Dr. Schrezenmeier	ja	ja	ja	ja	nein	nein
Hr. Prof. Dr. Schubert	nein	ja	ja	nein	nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH

Datum	22. Oktober 2024
Stellungnahme zu	Iptacopan/Fabhalta®
Stellungnahme von	Novartis Pharma GmbH

Seit dem 17.05.2024 ist Iptacopan mit dem Handelsnamen Fabhalta® zur Behandlung erwachsener Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die eine hämolytische Anämie aufweisen, zugelassen.

Die Novartis Pharma GmbH hat am 26.06.2024 für Iptacopan ein Dossier zur Nutzenbewertung eingereicht, auf dessen Grundlage das Bewertungsverfahren für Iptacopan nach § 35a SGB V begonnen wurde.

Am 01.10.2024 hat der G-BA die 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 zum Wirkstoff Iptacopan veröffentlicht.

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung gibt der G-BA gemäß § 92 Abs. 3a SGB V auch dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit zur Stellungnahme. Als pharmazeutischer Unternehmer des bewerteten Produkts nimmt die Novartis Pharma GmbH gemäß Kap. 5 § 19 VerfO G-BA zu allgemeinen Aspekten der o. g. Nutzenbewertung Stellung:

- **Population der vorbehandelten Patienten**

- 1. Operationalisierung des Endpunkts *Transfusionsvermeidung***

- a. Patientenrelevanz der Erfüllung von Transfusionskriterien ohne tatsächliche Transfusion
- b. Zeitraum der Analyse
- c. Transfusionen ohne Vorhandensein von Symptomen
- d. Analyse des Endpunkts *Transfusionen*

- 2. Verzerrungspotenzial durch die Reihenfolge der Patient-Reported-Outcomes (PRO)-Instrumente zur Erhebung von *Fatigue***

- 3. Operationalisierung des Endpunkts *Durchbruchhämolyse***

- a. Erfassung aller patientenrelevanten Symptome
- b. Durchbruchhämolyse basierend auf Laborwerten

- 4. Bewertung der statistischen Auswertungen**

- 5. Fortführung der PNH-Therapie bei Vorliegen einer Anämie**

- 6. Berücksichtigung des Endpunkts *Hämoglobinwert-assoziierte Endpunkte***

7. Berücksichtigung der Symptomskala *Übelkeit und Erbrechen* sowie der Symptome *Appetitverlust, Obstipation* und *Diarrhö*
 8. Anzahl der Patienten in Zielpopulation
- Population der nicht vorbehandelten Patienten
 1. Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext
 2. Operationalisierung der Endpunkte *Transfusionsvermeidung* und *Transfusionen*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Population der vorbehandelten Patienten In seiner Nutzenbewertung berücksichtigt der G-BA hinsichtlich der Morbiditätsendpunkte die <i>Fatigue Scale des Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT-Fatigue)</i>, den <i>Patient Global Impression of Severity (PGIS)</i>, die Symptome <i>Dyspnoe</i> und <i>Schlaflosigkeit</i> sowie die Symptomskalen <i>Schmerz</i> und <i>Fatigue</i> des <i>Quality of Life Questionnaire Core 30 der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC QLQ-C30)</i>, die <i>visuelle Analogskala des European Quality of Life 5-Dimensions (EQ-5D-VAS)</i> sowie den Endpunkt <i>schweres unerwünschtes vaskuläres Ereignis (MAVE)</i>. Ergänzend werden die Endpunkte <i>Transfusionsvermeidung</i>, <i>Durchbruchhämolyse</i> sowie die Symptomskala <i>Übelkeit und Erbrechen</i> und die Symptome <i>Appetitverlust</i>, <i>Obstipation</i> und <i>Diarrhö</i> dargestellt. 1. Operationalisierung des Endpunkts <i>Transfusionsvermeidung</i> Im Folgenden nimmt die Novartis Pharma GmbH Stellung zur Operationalisierung des Endpunkts <i>Transfusionsvermeidung</i> sowie die in diesem Zusammenhang nachgereichten Analysen. a. <u>Patientenrelevanz der Erfüllung von Transfusionskriterien ohne tatsächliche Transfusion</u> Der Endpunkt <i>Transfusionsvermeidung</i> wird wie folgt in der Studie APPLY-PNH operationalisiert:	Der Endpunkt Transfusionsfreiheit war definiert als der Anteil der Personen, die zwischen Woche 2 und Woche 24 der RCP keine Transfusion von Erythrozytenkonzentrat (EK) erhielt bzw. keines der folgenden Kriterien für die Notwendigkeit einer Transfusion erfüllten: • Hämoglobin (Hb)-Wert ≤ 9 g/dl bei Vorliegen klinischer Anzeichen oder Symptome in einem Schweregrad, welche eine Transfusion rechtfertigen. • Hb-Wert ≤ 7 g/dl unabhängig vom Vorliegen klinischer Anzeichen oder Symptome.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
- Anteil der Patienten, die zwischen Tag 14 und Tag 168 keine Erythrozytenkonzentrat-Transfusionen erhielten bzw. keines der folgenden Transfusionskriterien erfüllten: - Hb-Wert ≤ 9 g/dl sowie Vorliegen klinischer Anzeichen oder Symptome eines Schweregrades, der eine Transfusion rechtfertigt - Hb-Wert ≤ 7 g/dl, unabhängig vom Vorliegen klinischer Anzeichen oder Symptome (1) In seiner Nutzenbewertung weist der G-BA darauf hin, dass „auch jene Personen als transfundiert (Non-Responder) gewertet [wurden], welche zwar die benannten Transfusionskriterien erfüllten, aber tatsächlich keine Transfusion erhielten“ (2). Da diese Patienten durch fehlende Transfusionen auch keine transfusionsassoziierten Komplikationen entwickeln könnten, sei die Patientenrelevanz dieses Kriteriums unklar. Diese Analyse war in den Studienunterlagen präspezifiziert und wurde daher prioritär durchgeführt. In nachgereichten Analysen (siehe 1 b. und 1 c.) werden nur die Patienten als Non-Responder gezählt, die auch tatsächlich eine Transfusion erhielten. Patienten, die nur die Transfusionskriterien erfüllten, jedoch keine Transfusion erhielten, wurden als nicht transfundiert gewertet und somit als Responder für das Kriterium Transfusionsvermeidung gewertet. b. <u>Zeitraum der Analyse</u> Hinsichtlich der Operationalisierung des Endpunkts <i>Transfusionsvermeidung</i> merkt der G-BA an, dass keine „Begründung	Viele Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet benötigen regelmäßig Transfusionen. Eine langfristige bzw. nachhaltige Vermeidung von Transfusionen (Transfusionsfreiheit bzw. langfristige Transfusionsvermeidung) unter Einhaltung eines definierten Mindestwertes an Hämoglobin stellt im vorliegenden Anwendungsgebiet ein relevantes Therapieziel dar, mit dem eine Kontrolle der Anämie und von anämiebedingten Symptomen bei gleichzeitigem Verzicht auf Transfusionen erreicht wird. Somit kann eine langfristige Transfusionsfreiheit einen patientenrelevanten Endpunkt im vorliegenden Anwendungsgebiet darstellen. Bezüglich der oben beschriebenen Operationalisierung bestehen Unsicherheiten dahingehend, dass der Beginn der Erhebung zu Woche 2 insgesamt kritisch gesehen wird, da Ereignisse die zuvor eintreten, unberücksichtigt bleiben. Zudem wurden Patientinnen und Patienten, welche die im Studienprotokoll festgelegten Kriterien für eine Transfusion erfüllten, als transfundiert gewertet, unabhängig davon, ob eine Transfusion verabreicht wurde. Somit wurden Personen als Nonresponder („transfundiert“) gewertet, wenn sie die Kriterien zur Transfusion erfüllten, aber tatsächlich keine Transfusion erhielten. Diesbezüglich hat der pharmazeutische Unternehmer mit seiner schriftlichen Stellungnahme weitere Analysen zum Endpunkt Transfusionsfreiheit nachgereicht, von denen im vorliegenden Fall die Auswertungen ab Tag 1 bis Woche 24 zu Patientinnen und Patienten, die tatsächlich eine Transfusion bei gleichzeitig vorliegender Symptomatik erhalten haben, herangezogen wird. Dabei zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Iptacopan.

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
für die Auswertungsstrategie mit Start des Analysezeitraums zu Woche 2“ geliefert wurde und dass dies kritisch bewertet wird. Zusätzlich wird betont, dass „Analysen über die gesamte Behandlungsperiode beginnend mit Tag 1 [werden] für die Nutzenbewertung bevorzugt“ werden (2). In diesem Zusammenhang weist der G-BA darauf hin, dass der Analysezeitraum nur 22 Wochen beträgt. Daher ist nicht klar, „ob sich daraus Aussagen zur langfristigen Vermeidung von Bluttransfusionen ableiten lassen“ (2). Im Nachfolgenden soll diese Auswertungsstrategie erläutert werden. Iptacopan führt zwar innerhalb weniger Tage zur Reduktion der Hämolyse, die Erhöhung des Hämoglobin (Hb)-Werts benötigt aufgrund der Abhängigkeit von der Erythropoese jedoch Zeit. In den ersten zwei Wochen durchgeführte Transfusionen sind daher ursächlich auf die im Rahmen der zuvor durchgeführten Therapien mit Ravulizumab oder Eculizumab entstandene Anämie zurückzuführen. Daher wurde im Studienprotokoll ein Start des Analysezeitraums zu Tag 14 präspezifiziert. So wurde sichergestellt, dass ausschließlich Transfusionen, die im Zusammenhang mit der randomisierten Therapie stehen, in die Analyse einfließen. Entsprechend dieser Präspezifikation wurde der Endpunkt <i>Transfusionsvermeidung</i> über einen Zeitraum von Tag 14 bis Tag 168 ausgewertet. Der Präferenz des G-BA entsprechend, werden Auswertungen ab Beginn der Behandlung, d. h. von Tag 1 bis Tag 168 nachgereicht. Damit liegen zudem Daten über einen Zeitraum von 24 Wochen vor, was für chronische Erkrankungen Aussagen zur langfristigen Vermeidung von Bluttransfusionen zulässt. Zur zusätzlichen Einschätzung der längerfristigen Effekte werden die Daten zum Zeitpunkt von	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																														
48 Wochen, die der G-BA als konservativen Analyseansatz betrachtet, ebenfalls mit der oben beschriebenen Anpassung vorgelegt. Für <u>beide Analysen</u> zeigt sich ein <u>statistisch signifikanter Unterschied</u> zugunsten von Iptacopan gegenüber der Anti-C5-Antikörper-Therapie. Diese Ergebnisse bestätigen somit die präspezifizierten Analysen. Tabelle 1 stellt die Ergebnisse über den gesamten Behandlungszeitraum ausschließlich für tatsächliche Transfusionen (siehe 1 a.) dar. In Tabelle 5 wird zusätzlich das unadjustierte relative Risiko für jede Analyse gezeigt. <i>Tabelle 1: Ergebnisse für den Endpunkt „Transfusionsvermeidung“ – Analysen ab Tag 1 und mit tatsächlichen Transfusionen</i> <table><tr><th colspan="2">Behandlungsgruppen</th><th colspan="4">Vergleich</th></tr><tr><th>Iptacopan (N = 62)</th><th>Anti-C5- Antikörper (N = 35)</th><th>Para- meter</th><th>Schät- zer</th><th>[95 %-KI]</th><th>p-Wert</th></tr><tr><td colspan="6">Transfusionsvermeidung zwischen Tag 1 und Tag 168, nur tatsächliche Transfusionen</td></tr><tr><td>n/N' (%)</td><td>56/62 (90.3)</td><td>16/35 (45.7)</td><td>OR</td><td>15.32</td><td>[4.34; 54.12]</td><td rowspan="3"><0.001</td></tr><tr><td>Predict. % [95 %-KI]</td><td>88.3 [80.4; 95.2]</td><td>46.1 [32.1; 62.1]</td><td>RR</td><td>1.91</td><td>[1.38; 2.75]</td></tr><tr><td></td><td></td><td></td><td>RD</td><td>0.4189</td><td>[0.2429; 0.5766]</td></tr><tr><td colspan="6">Transfusionsvermeidung zwischen Tag 1 und Tag 336, nur tatsächliche Transfusionen</td></tr><tr><td>n/N' (%)</td><td>54/62 (87.1)</td><td>16/35 (45.7)</td><td>OR</td><td>9.82</td><td>[3.16; 30.47]</td><td rowspan="3"><0.001</td></tr><tr><td>Predict. % [95 %-KI]</td><td>85.2 [76.0; 92.9]</td><td>45.7 [31.9; 61.5]</td><td>RR</td><td>1.86</td><td>[1.34; 2.71]</td></tr><tr><td></td><td></td><td></td><td>RD</td><td>0.3935</td><td>[0.2132; 0.5472]</td></tr></table>	Behandlungsgruppen		Vergleich				Iptacopan (N = 62)	Anti-C5- Antikörper (N = 35)	Para- meter	Schät- zer	[95 %-KI]	p-Wert	Transfusionsvermeidung zwischen Tag 1 und Tag 168, nur tatsächliche Transfusionen						n/N' (%)	56/62 (90.3)	16/35 (45.7)	OR	15.32	[4.34; 54.12]	<0.001	Predict. % [95 %-KI]	88.3 [80.4; 95.2]	46.1 [32.1; 62.1]	RR	1.91	[1.38; 2.75]				RD	0.4189	[0.2429; 0.5766]	Transfusionsvermeidung zwischen Tag 1 und Tag 336, nur tatsächliche Transfusionen						n/N' (%)	54/62 (87.1)	16/35 (45.7)	OR	9.82	[3.16; 30.47]	<0.001	Predict. % [95 %-KI]	85.2 [76.0; 92.9]	45.7 [31.9; 61.5]	RR	1.86	[1.34; 2.71]				RD	0.3935	[0.2132; 0.5472]	
Behandlungsgruppen		Vergleich																																																													
Iptacopan (N = 62)	Anti-C5- Antikörper (N = 35)	Para- meter	Schät- zer	[95 %-KI]	p-Wert																																																										
Transfusionsvermeidung zwischen Tag 1 und Tag 168, nur tatsächliche Transfusionen																																																															
n/N' (%)	56/62 (90.3)	16/35 (45.7)	OR	15.32	[4.34; 54.12]	<0.001																																																									
Predict. % [95 %-KI]	88.3 [80.4; 95.2]	46.1 [32.1; 62.1]	RR	1.91	[1.38; 2.75]																																																										
			RD	0.4189	[0.2429; 0.5766]																																																										
Transfusionsvermeidung zwischen Tag 1 und Tag 336, nur tatsächliche Transfusionen																																																															
n/N' (%)	54/62 (87.1)	16/35 (45.7)	OR	9.82	[3.16; 30.47]	<0.001																																																									
Predict. % [95 %-KI]	85.2 [76.0; 92.9]	45.7 [31.9; 61.5]	RR	1.86	[1.34; 2.71]																																																										
			RD	0.3935	[0.2132; 0.5472]																																																										

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Modellgeschätzte marginale Responderanteile, RR und RD aus logistischer Regression mit Intercept und Behandlung, den Stratifizierungsfaktoren, Geschlecht, Alter (dichotomisiert mit dem Schwellenwert ≥ 45 Jahre) und Hb-Wert zu Baseline (dichotomisiert mit dem Schwellenwert ≥ 9 g/dl) als Kovariaten; 95 %-Konfidenzintervalle durch Bootstrap ermittelt OR inkl. 95%-Konfidenzintervall und p-Wert (zweiseitig) aus bedingter logistischer Regression, d. h. bedingt auf die 4 Strata resultierend aus den beiden Stratifizierungsfaktoren (vorheriger Anti-C5-Antikörper, Transfusionshistorie in den letzten 6 Monaten vor Randomisierung), mit Behandlung, Geschlecht, Alter (dichotomisiert mit dem Schwellenwert ≥ 45 Jahre) und Hb-Wert zu Baseline (dichotomisiert mit dem Schwellenwert ≥ 9 g/dl) als Kovariaten Abkürzungen: Hb, Hämoglobin; KI, Konfidenzintervall; n, Zahl der Patienten mit Ereignis; N, Zahl der randomisierten Patienten; N', Zahl der Patienten in der Analyse; OR, Odds Ratio; RD, Risikodifferenz; RR, Risk Ratio c. <u>Transfusionen ohne Vorhandensein von Symptomen</u> Hinsichtlich des zweiten Transfusionskriteriums ist laut G-BA nicht bewertbar, „inwieweit im Versorgungsalltag Transfusionen bei Hb-Werten < 7 g/dl ohne Vorhandensein von Symptomen verabreicht werden“ (2). Die supportive Therapie der PNH umfasst unter anderem die Substitution von Erythrozytenkonzentraten mittels Transfusion (3). Jedoch sind Transfusionen mit teils schwerwiegenden Risiken verbunden (4). Daher stimmt der G-BA zu, dass die „langfristige Vermeidung von Bluttransfusionen [wird] im vorliegenden Anwendungsgebiet als patientenrelevant“ einzustufen ist (2). Laut den Querschnittsleitlinien der Bundesärztekammer bei akuter Anämie können Hb-Werte < 6 g/dl auch bei gesunden, jungen Erwachsenen zu kardiovaskulären und kognitiven Beeinträchtigungen führen. Diesen kann durch Anheben des Hb-Werts auf > 7 g/dl mithilfe von Erythrozytenkonzentratgaben oder Gabe von reinem Sauerstoff entgegengewirkt werden. Zudem wird darauf hingewiesen, dass eine	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
„restriktive Indikationsstellung zur Erythrozytentransfusion [vermindert] grundsätzlich die Exposition mit Fremdblut“ verringert (5). Laut Leitlinie der “Association for the Advancement of Blood & Biotherapies” umfassen restriktive Transfusionsstrategien in der Regel einen Schwellenwert von 7 g/dl (6). Folglich reduzieren Transfusionen ab einem restriktiven Hämoglobinwert von 7 g/dl sowohl Symptome der Anämie als auch die Exposition mit Fremdblut. Die Vermeidung von Transfusionen unterhalb dieses Schwellenwerts erscheint damit sinnvoll und patientenrelevant. Dennoch reicht die Novartis Pharma GmbH Analysen nach, bei denen Transfusionen nur dann gezählt wurden, wenn unabhängig vom Hb-Wert gleichzeitig auch Symptome vorlagen. Transfusionen, die allein wegen eines Hb-Werts ≤ 7 g/dl oder ohne Vorliegen von Symptomen durchgeführt wurden, wurden für diese Analysen nicht berücksichtigt. Die Ergebnisse dieser Analysen werden in Tabelle 2 zusammengefasst. Sie unterscheiden sich von den Analysen in Abschnitt 1 b. für Tag 1 – 168 nur um jeweils einen Patienten mit Response im Iptacopan-Arm und im Anti-C5-Arm. Der statistisch signifikante Vorteil zugunsten von Iptacopan wird bestätigt, auch wenn ausschließlich Transfusionen mit gleichzeitigem Vorliegen von Symptomen berücksichtigt werden. Aus Sicht der Novartis Pharma GmbH lässt sich für den Endpunkt <i>Transfusionsvermeidung</i> daher ein beträchtlicher Zusatznutzen ableiten. In Tabelle 6 wird zusätzlich das unadjustierte relative Risiko für jede Analyse gezeigt.	

Tabelle 2: Ergebnisse für den Endpunkt „Transfusionsvermeidung“ – Analysen ab Tag 1, nur tatsächliche Transfusionen und Vorliegen von Symptomen

Behandlungsgruppen		Vergleich				
	Iptacopan (N = 62)	Anti-C5- Antikörper (N = 35)	Para- meter	Schät- zer	[95 %-KI]	p-Wert
Transfusionsvermeidung zwischen Tag 1 und Tag 168, nur tatsächliche Transfusionen mit Vorliegen von Symptomen						
n/N' (%)	57/62 (91.9)	17/35 (48.6)	OR	14.42	[4.14; 50.20]	<0.001
Predict. % [95 %-KI]	90.1 [82.4; 96.7]	49.6 [35.1; 65.2]	RR	1.82	[1.36; 2.57]	
			RD	0.4032	[0.2287; 0.5600]	
Transfusionsvermeidung zwischen Tag 1 und Tag 336, nur tatsächliche Transfusionen mit Vorliegen von Symptomen						
n/N' (%)	55/62 (88.7)	17/35 (48.6)	OR	9.07	[2.98; 27.58]	<0.001
Predict. % [95 %-KI]	86.8 [78.2; 93.9]	49.1 [34.4; 65.3]	RR	1.77	[1.31; 2.53]	
			RD	0.3787	[0.1953; 0.5374]	
Modellgeschätzte marginale Responderanteile, RR und RD aus logistischer Regression mit Intercept und Behandlung, den Stratifizierungsfaktoren, Geschlecht, Alter (dichotomisiert mit dem Schwellenwert ≥ 45 Jahre) und Hb-Wert zu Baseline (dichotomisiert mit dem Schwellenwert ≥ 9 g/dl) als Kovariaten; 95 %-Konfidenzintervalle durch Bootstrap ermittelt OR inkl. 95%-Konfidenzintervall und p-Wert (zweiseitig) aus bedingter logistischer Regression, d. h. bedingt auf die 4 Strata resultierend aus den beiden Stratifizierungsfaktoren (vorheriger Anti-C5-Antikörper, Transfusionshistorie in den letzten 6 Monaten vor Randomisierung), mit Behandlung, Geschlecht, Alter (dichotomisiert mit dem Schwellenwert ≥ 45 Jahre) und Hb-Wert zu Baseline (dichotomisiert mit dem Schwellenwert ≥ 9 g/dl) als Kovariaten Abkürzungen: Hb, Hämoglobin; KI, Konfidenzintervall; n, Zahl der Patienten mit Ereignis; N, Zahl der randomisierten Patienten; N', Zahl der Patienten in der Analyse; OR, Odds Ratio; RD, Risikodifferenz; RR, Risk Ratio						

d. Analyse des Endpunkts Transfusionen

Zusätzlich werden Analysen zum Endpunkt *Transfusionen* nachgereicht, d. h. es werden im Gegensatz zum Endpunkt *Transfusionsvermeidung* nicht Patienten gezählt, die keine Transfusionen erhielten. Stattdessen werden Patienten gezählt, bei denen mindestens eine Transfusion

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																												
vorlag. Gemäß der Präferenz des G-BA werden analog der Punkte 1 a. – c. die Auswertungen ab Beginn der Behandlung, d. h. von Tag 1 bis Tag 168 bzw. Tag 1 bis Tag 336 sowie ausschließlich tatsächliche Transfusionen bzw. tatsächliche Transfusionen bei Vorliegen von Symptomen analysiert. Diese Analysen sind in Tabelle 3 dargestellt. Durch diese Operationalisierung zeigt sich die große Effektgröße noch deutlicher, die das beträchtliche Ausmaß des Zusatznutzens unterstreicht. Über <u>alle Analysen hinweg</u> zeigt sich ein <u>statistisch signifikanter Vorteil</u> zugunsten von Iptacopan im Vergleich zur Anti-C5-Antikörper-Therapie. In Tabelle 7 wird zusätzlich das unadjustierte relative Risiko für jede Analyse gezeigt. <i>Tabelle 3: Ergebnisse für den Endpunkt Transfusionen</i> <table><tr><th colspan="2">Behandlungsgruppe</th><th colspan="5">Vergleich</th></tr><tr><th>Iptacopan (N = 62)</th><th>Anti-C5- Antikörper (N = 35)</th><th>Para- meter</th><th>Schät- zer</th><th>[95 %-KI]</th><th>p-Wert</th></tr><tr><td colspan="6">Transfusion zwischen Tag 1 und Tag 168, nur tatsächliche Transfusionen</td></tr><tr><td>n/N' (%)</td><td>6/62 (9.7)</td><td>19/35 (54.3)</td><td>OR</td><td>0.07</td><td>[0.02; 0.23]</td><td><0.001</td></tr><tr><td>Predict. % [95 %-KI]</td><td>11.7 [4.8; 19.6]</td><td>53.9 [37.9; 67.9]</td><td>RR</td><td>0.22</td><td>[0.09; 0.40]</td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td></td><td>RD</td><td>-.4189</td><td>[-.5766; -.2429]</td><td></td></tr><tr><td colspan="6">Transfusion zwischen Tag 1 und Tag 168, nur tatsächliche Transfusionen mit Vorliegen von Symptomen</td></tr><tr><td>n/N' (%)</td><td>5/62 (8.1)</td><td>18/35 (51.4)</td><td>OR</td><td>0.07</td><td>[0.02; 0.24]</td><td><0.001</td></tr><tr><td>Predict. % [95 %-KI]</td><td>9.9 [3.3; 17.6]</td><td>50.4 [34.8; 64.9]</td><td>RR</td><td>0.20</td><td>[0.07; 0.39]</td><td></td></tr></table>	Behandlungsgruppe		Vergleich					Iptacopan (N = 62)	Anti-C5- Antikörper (N = 35)	Para- meter	Schät- zer	[95 %-KI]	p-Wert	Transfusion zwischen Tag 1 und Tag 168, nur tatsächliche Transfusionen						n/N' (%)	6/62 (9.7)	19/35 (54.3)	OR	0.07	[0.02; 0.23]	<0.001	Predict. % [95 %-KI]	11.7 [4.8; 19.6]	53.9 [37.9; 67.9]	RR	0.22	[0.09; 0.40]					RD	-.4189	[-.5766; -.2429]		Transfusion zwischen Tag 1 und Tag 168, nur tatsächliche Transfusionen mit Vorliegen von Symptomen						n/N' (%)	5/62 (8.1)	18/35 (51.4)	OR	0.07	[0.02; 0.24]	<0.001	Predict. % [95 %-KI]	9.9 [3.3; 17.6]	50.4 [34.8; 64.9]	RR	0.20	[0.07; 0.39]		
Behandlungsgruppe		Vergleich																																																											
Iptacopan (N = 62)	Anti-C5- Antikörper (N = 35)	Para- meter	Schät- zer	[95 %-KI]	p-Wert																																																								
Transfusion zwischen Tag 1 und Tag 168, nur tatsächliche Transfusionen																																																													
n/N' (%)	6/62 (9.7)	19/35 (54.3)	OR	0.07	[0.02; 0.23]	<0.001																																																							
Predict. % [95 %-KI]	11.7 [4.8; 19.6]	53.9 [37.9; 67.9]	RR	0.22	[0.09; 0.40]																																																								
			RD	-.4189	[-.5766; -.2429]																																																								
Transfusion zwischen Tag 1 und Tag 168, nur tatsächliche Transfusionen mit Vorliegen von Symptomen																																																													
n/N' (%)	5/62 (8.1)	18/35 (51.4)	OR	0.07	[0.02; 0.24]	<0.001																																																							
Predict. % [95 %-KI]	9.9 [3.3; 17.6]	50.4 [34.8; 64.9]	RR	0.20	[0.07; 0.39]																																																								

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																																																																									
<table><tr><td colspan="7">RD</td></tr><tr><td colspan="7">- .4032 [-.5600; -.2287]</td></tr><tr><td colspan="7">Transfusion zwischen Tag 1 und Tag 336, nur tatsächliche Transfusionen</td></tr><tr><td>n/N' (%)</td><td>8/62 (12.9)</td><td>19/35 (54.3)</td><td>OR</td><td>0.10</td><td>[0.03; 0.32]</td><td><0.001</td></tr><tr><td>Predict. % [95 %-KI]</td><td>14.8 [7.1; 24.0]</td><td>54.3 [38.5; 68.1]</td><td>RR</td><td>0.27</td><td>[0.13; 0.49]</td><td></td></tr><tr><td colspan="7">RD</td></tr><tr><td colspan="7">-.3935 [-.5472; -.2132]</td></tr><tr><td colspan="7">Transfusion zwischen Tag 1 und Tag 336, nur tatsächliche Transfusionen mit Vorliegen von Symptomen</td></tr><tr><td>n/N' (%)</td><td>7/62 (11.3)</td><td>18/35 (51.4)</td><td>OR</td><td>0.11</td><td>[0.04; 0.34]</td><td><0.001</td></tr><tr><td>Predict. % [95 %-KI]</td><td>13.2 [6.1; 21.8]</td><td>50.9 [34.7; 65.6]</td><td>RR</td><td>0.26</td><td>[0.12; 0.49]</td><td></td></tr><tr><td colspan="7">RD</td></tr><tr><td colspan="7">-.3787 [-.5374; -.1953]</td></tr><tr><td colspan="7">Modellgeschätzte marginale Responderanteile, RR und RD aus logistischer Regression mit Intercept und Behandlung, den Stratifizierungsfaktoren, Geschlecht, Alter (dichotomisiert mit dem Schwellenwert ≥ 45 Jahre) und Hb-Wert zu Baseline (dichotomisiert mit dem Schwellenwert ≥ 9 g/dl) als Kovariaten; 95 %-Konfidenzintervalle durch Bootstrap ermittelt</td></tr><tr><td colspan="7">OR inkl. 95%-Konfidenzintervall und p-Wert (zweiseitig) aus bedingter logistischer Regression, d. h. bedingt auf die 4 Strata resultierend aus den beiden Stratifizierungsfaktoren (vorheriger Anti-C5-Antikörper, Transfusionshistorie in den letzten 6 Monaten vor Randomisierung), mit Behandlung, Geschlecht, Alter (dichotomisiert mit dem Schwellenwert ≥ 45 Jahre) und Hb-Wert zu Baseline (dichotomisiert mit dem Schwellenwert ≥ 9 g/dl) als Kovariaten</td></tr><tr><td colspan="7">Abkürzungen: Hb, Hämoglobin; KI, Konfidenzintervall; n, Zahl der Patienten mit Ereignis; N, Zahl der randomisierten Patienten; N', Zahl der Patienten in der Analyse; OR, Odds Ratio; RD, Risikodifferenz; RR, Risk Ratio</td></tr></table>	RD							- .4032 [-.5600; -.2287]							Transfusion zwischen Tag 1 und Tag 336, nur tatsächliche Transfusionen							n/N' (%)	8/62 (12.9)	19/35 (54.3)	OR	0.10	[0.03; 0.32]	<0.001	Predict. % [95 %-KI]	14.8 [7.1; 24.0]	54.3 [38.5; 68.1]	RR	0.27	[0.13; 0.49]		RD							-.3935 [-.5472; -.2132]							Transfusion zwischen Tag 1 und Tag 336, nur tatsächliche Transfusionen mit Vorliegen von Symptomen							n/N' (%)	7/62 (11.3)	18/35 (51.4)	OR	0.11	[0.04; 0.34]	<0.001	Predict. % [95 %-KI]	13.2 [6.1; 21.8]	50.9 [34.7; 65.6]	RR	0.26	[0.12; 0.49]		RD							-.3787 [-.5374; -.1953]							Modellgeschätzte marginale Responderanteile, RR und RD aus logistischer Regression mit Intercept und Behandlung, den Stratifizierungsfaktoren, Geschlecht, Alter (dichotomisiert mit dem Schwellenwert ≥ 45 Jahre) und Hb-Wert zu Baseline (dichotomisiert mit dem Schwellenwert ≥ 9 g/dl) als Kovariaten; 95 %-Konfidenzintervalle durch Bootstrap ermittelt							OR inkl. 95%-Konfidenzintervall und p-Wert (zweiseitig) aus bedingter logistischer Regression, d. h. bedingt auf die 4 Strata resultierend aus den beiden Stratifizierungsfaktoren (vorheriger Anti-C5-Antikörper, Transfusionshistorie in den letzten 6 Monaten vor Randomisierung), mit Behandlung, Geschlecht, Alter (dichotomisiert mit dem Schwellenwert ≥ 45 Jahre) und Hb-Wert zu Baseline (dichotomisiert mit dem Schwellenwert ≥ 9 g/dl) als Kovariaten							Abkürzungen: Hb, Hämoglobin; KI, Konfidenzintervall; n, Zahl der Patienten mit Ereignis; N, Zahl der randomisierten Patienten; N', Zahl der Patienten in der Analyse; OR, Odds Ratio; RD, Risikodifferenz; RR, Risk Ratio							
RD																																																																																																										
- .4032 [-.5600; -.2287]																																																																																																										
Transfusion zwischen Tag 1 und Tag 336, nur tatsächliche Transfusionen																																																																																																										
n/N' (%)	8/62 (12.9)	19/35 (54.3)	OR	0.10	[0.03; 0.32]	<0.001																																																																																																				
Predict. % [95 %-KI]	14.8 [7.1; 24.0]	54.3 [38.5; 68.1]	RR	0.27	[0.13; 0.49]																																																																																																					
RD																																																																																																										
-.3935 [-.5472; -.2132]																																																																																																										
Transfusion zwischen Tag 1 und Tag 336, nur tatsächliche Transfusionen mit Vorliegen von Symptomen																																																																																																										
n/N' (%)	7/62 (11.3)	18/35 (51.4)	OR	0.11	[0.04; 0.34]	<0.001																																																																																																				
Predict. % [95 %-KI]	13.2 [6.1; 21.8]	50.9 [34.7; 65.6]	RR	0.26	[0.12; 0.49]																																																																																																					
RD																																																																																																										
-.3787 [-.5374; -.1953]																																																																																																										
Modellgeschätzte marginale Responderanteile, RR und RD aus logistischer Regression mit Intercept und Behandlung, den Stratifizierungsfaktoren, Geschlecht, Alter (dichotomisiert mit dem Schwellenwert ≥ 45 Jahre) und Hb-Wert zu Baseline (dichotomisiert mit dem Schwellenwert ≥ 9 g/dl) als Kovariaten; 95 %-Konfidenzintervalle durch Bootstrap ermittelt																																																																																																										
OR inkl. 95%-Konfidenzintervall und p-Wert (zweiseitig) aus bedingter logistischer Regression, d. h. bedingt auf die 4 Strata resultierend aus den beiden Stratifizierungsfaktoren (vorheriger Anti-C5-Antikörper, Transfusionshistorie in den letzten 6 Monaten vor Randomisierung), mit Behandlung, Geschlecht, Alter (dichotomisiert mit dem Schwellenwert ≥ 45 Jahre) und Hb-Wert zu Baseline (dichotomisiert mit dem Schwellenwert ≥ 9 g/dl) als Kovariaten																																																																																																										
Abkürzungen: Hb, Hämoglobin; KI, Konfidenzintervall; n, Zahl der Patienten mit Ereignis; N, Zahl der randomisierten Patienten; N', Zahl der Patienten in der Analyse; OR, Odds Ratio; RD, Risikodifferenz; RR, Risk Ratio																																																																																																										
Fazit: Basierend auf oben beschriebenen Gründen und den nachgereichten Analysen ist die Novartis Pharma GmbH der Auffassung, dass der Endpunkt <i>Transfusionsvermeidung</i> bei der Nutzenbewertung berücksichtigt werden sollte. Auch unter Berücksichtigung der Kritikpunkte des G-BA zeigt sich ein signifikanter Vorteil von Iptacopan gegenüber dem Vergleichsarm in allen dargestellten Analysen.																																																																																																										

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Damit bestätigen die nachgereichten Analysen die Ergebnisse der präspezifizierten Analysen. Insgesamt ist, auch unter Berücksichtigung der Größe der beobachteten Effekte, ein beträchtlicher Zusatznutzen abzuleiten.	
2. Verzerrungspotenzial durch die Reihenfolge der Patient-Reported-Outcomes (PRO)-Instrumente zur Erhebung von <i>Fatigue</i> Wie oben ausgeführt, werden der <i>FACIT-Fatigue</i> und der <i>PGIS</i> als Morbiditätsendpunkte bei der Nutzenbewertung berücksichtigt. Bei beiden Endpunkten merkt der G-BA an, dass die Operationalisierung nachvollziehbar sei. Jedoch bleibt unklar, in welcher Reihenfolge die Patient Reported Outcomes (PRO) erhoben wurden. Dadurch bleibt ebenso unklar, welchen Effekt das möglicherweise zuvor erfolgte Ausfüllen des jeweils anderen Fragebogens auf den <i>FACIT-Fatigue</i> bzw. den <i>PGIS</i> haben könnte (2). Die PRO-Instrumente wurden mit Hilfe eines Tablets elektronisch erfasst. Dabei wurden die Instrumente von jedem Patienten zu den geplanten Visiten stets in folgender Reihenfolge ausgefüllt: 1. FACIT-Fatigue 2. PGIS 3. EORTC QLQ-C30 4. EQ-5D-VAS Sowohl das Ausfüllen des <i>FACIT-Fatigue</i> als auch das des <i>PGIS</i> war verpflichtend und konnte nicht übersprungen oder verschoben werden. Da der <i>FACIT-Fatigue</i> vor dem <i>PGIS</i> erhoben wurde, kann sich das	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Ausfüllen des <i>PGIS</i> nicht auf das Ausfüllen des <i>FACIT-Fatigue</i> ausgewirkt haben. Zudem haben alle Patienten die PRO-Instrumente in der beschriebenen Reihenfolge ausgefüllt. Daher sollten gegebenenfalls auftretende Effekte ausgeglichen sein zwischen Interventions- und Vergleichsarm. Auch bestätigen die Effekte, die für den <i>PGIS</i> beobachtet wurden, die Ergebnisse des <i>FACIT-Fatigue</i>. Fazit: In der Gesamtschau kann sich das Ausfüllen des <i>PGIS</i> aufgrund der vorgegebenen Reihenfolge der PRO-Instrumente nicht auf das Ausfüllen des <i>FACIT-Fatigue</i> ausgewirkt haben. Auch bestätigen die Effekte, die für den <i>PGIS</i> beobachtet wurden, die Ergebnisse des <i>FACIT-Fatigue</i>. Diese Argumente unterstreichen die Ableitung eines beträchtlichen Zusatznutzens für den <i>FACIT-Fatigue</i>.	
3. Operationalisierung des Endpunkts <i>Durchbruchhämolyse</i> Hinsichtlich der Operationalisierung des Endpunkts <i>Durchbruchhämolyse</i> wurden folgende zwei Punkte vom G-BA adressiert: • Erfassung aller patientenrelevanten Symptome • Durchbruchhämolyse basierend auf Laborwerten Zu diesen wird im Folgenden Stellung genommen. a. <u>Erfassung aller patientenrelevanten Symptome</u> In der Studie APPLY-PNH wird eine klinisch relevante Durchbruchhämolyse definiert als:	Der Endpunkt Durchbruchhämolyse war in der Studie APPLY-PNH definiert als: • Laktatdehydrogenase (LDH)-Wert $> 1,5 \times \text{ULN}$ sowie Erhöhung des LDH-Wertes im Vergleich zu den letzten beiden Messungen UND • Vorliegen von mindestens einem der folgenden klinischen Kriterien: - o massive Hämoglobinurie, Schmerzkrisen, Dysphagie oder andere klinische Anzeichen oder Symptome in Verbindung mit der PNH ODER - o Absinken des Hb-Werts um $\geq 2 \text{ g/dl}$ im Vergleich zur vorherigen Messung oder einer Messung innerhalb der letzten 15 Tage.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
• Laktatdehydrogenase (LDH)-Wert > 1,5 x obere Grenze des Normbereichs sowie Erhöhung des LDH-Werts im Vergleich zu den letzten beiden Messungen UND • Vorliegen eines klinischen Kriteriums, d. h. ○ massive Hämoglobinurie, Schmerzkrise, Dysphagie oder andere klinische Anzeichen oder Symptome in Verbindung mit der PNH <u>oder</u> ○ Absinken des Hb-Werts um ≥ 2 g/dl im Vergleich zur vorherigen Messung oder einer Messung innerhalb der letzten 15 Tage. Der G-BA merkt an, dass unklar bleibt, ob alle patientenrelevanten Symptome der Durchbruchhämolyse mit der vorliegenden Operationalisierung erfasst wurden. Er stimmt zu, dass „die mit einer Durchbruchhämolyse assoziierten Symptome größtenteils als patientenrelevant zu bewerten“ sind (2). Bei der Durchbruchhämolyse handelt es sich um das Wiederauftreten einer intravasalen Hämolyse trotz Behandlung mit einem Komplementinhibitor (3). Die intravasale Hämolyse geht mit der Verschlechterung von klinischen Anzeichen und Symptomen wie Hämoglobinurie, abdominalen Schmerzen, Thoraxschmerzen, Ösophagusspasmen oder Dysphagie einher (3, 7, 8). Diese entsprechen den klinischen Symptomen, die zur Operationalisierung der Durchbruchhämolyse in der Studie APPLY-PNH berücksichtigt wurden. Die Durchbruchhämolyse kann zudem schwerwiegende Folgen wie Thrombosen oder Nierenversagen haben (7). Die Vermeidung von	Eine Durchbruchhämolyse konnte somit ausschließlich auf Laborparametern (LDH und Hb) basieren ohne das klinisch relevante Symptome auftraten. Mit seiner schriftlichen Stellungnahme reichte der pharmazeutische Unternehmer weitere Analysen zum Endpunkt Durchbruchhämolyse ein, welche ausschließlich symptomatische Patienten und Patientinnen umfassen. Grundsätzlich sind durchbruchhämolyseassoziierte Symptome patientenrelevant. Im vorliegenden Fall erfolgte die schlussendliche Beurteilung zum Vorliegen einer Durchbruchhämolyse durch die Prüferinnen und Prüfer. Diesbezüglich bleibt unklar, ob durch die Operationalisierung alle Einzelsymptome, die im Kontext einer Durchbruchhämolyse auftreten können, vollumfänglich erfasst worden sind. Auch hinsichtlich der Komponente „oder andere klinische Anzeichen oder Symptome in Verbindung mit der PNH“ bleibt unklar, welche konkreten Ereignisse in die Erhebung des Endpunkts eingeflossen sind und ob damit eine vollständige Erfassung patientenrelevanter Ereignisse sichergestellt ist. Aufgrund der beschriebenen Unsicherheiten wird der Endpunkt Durchbruchhämolyse im vorliegenden Fall nicht als patientenrelevant angesehen und nur ergänzend dargestellt.

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Durchbruchhämolysen ist daher für die Patienten von entscheidender Bedeutung und sollte bei der Nutzenbewertung herangezogen werden. Darüber hinaus nennt das oben beschriebene Kriterium zum Vorliegen von klinischen Symptomen einige konkrete Beispiele. Jedoch ist mit dem Zusatz „oder andere klinische Anzeichen oder Symptome in Verbindung mit der PNH“ keine Beschränkung auf die konkret genannten Symptome vorgegeben. Die schlussendliche Beurteilung zum Vorliegen einer Durchbruchhämolyse liegt im Ermessen der Prüfarzte. Dadurch sind alle patientenrelevanten Symptome in der vorliegenden Operationalisierung berücksichtigt worden. b. <u>Durchbruchhämolyse basierend auf Laborwerten</u> Bei Beschreibung der Operationalisierung von Durchbruchhämolysen merkt der G-BA zusätzlich an, dass laut deren Definition im vorliegenden Dossier bei einem erhöhten LDH-Wert sowie einer gleichzeitigen Reduktion des Hb-Werts keine klinischen Symptome vorliegen müssen. Er kritisiert, dass eine Durchbruchhämolyse daher ausschließlich auf Laborparametern (LDH und Hb) basieren und ohne klinisch relevante Symptome definiert werden kann. Alle in der APPLY-PNH dokumentierten Durchbruchhämolysen bis auf eine waren mit klinischen Symptomen wie Fatigue, Dyspnoe oder Schmerzen assoziiert. Eine nachgereichte Analyse zum Endpunkt <i>Durchbruchhämolyse</i> schließt nur symptomatische Patienten ein. Patienten, deren Durchbruchhämolyse allein durch LDH- und Hb-Wert definiert war und bei denen keine Symptome dokumentiert waren,	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																		
wurden für diese Analyse als Patienten ohne Durchbruchhämolyse gewertet. Diese Analyse ist in Tabelle 4 dargestellt. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Iptacopan gegenüber der Anti-C5-Antikörper-Therapie (Ratenverhältnis [95%-KI]: 0,05 [$< 0,01$; 0,43], $p = 0,006$). <i>Tabelle 4: Anzahl der klinischen Durchbruchhämolyse-Ereignisse mit Vorliegen von Symptomen</i> <table><tr><th colspan="2">Behandlungsgruppen</th><th>Vergleich</th></tr><tr><th>Iptacopan (N = 62)</th><th>Anti-C5-Antikörper (N = 35)</th><th>Ratenverhältnis¹ [95%-KI] p-Wert</th></tr><tr><td colspan="3">Anzahl der klinischen Durchbruchhämolyse-Ereignisse mit Vorliegen von Symptomen während der randomisierten Behandlungsphase</td></tr><tr><td>Zahl der Patienten mit Ereignis</td><td>1</td><td>6</td></tr><tr><td>Anzahl Ereignisse</td><td>1</td><td>11</td></tr><tr><td></td><td></td><td>0.05 [<0.01; 0.43] 0.006</td></tr></table> ¹Adjustierte jährliche Rate [95%-KI] Jährliche Raten und Ratenverhältnis einschließlich der zugehörigen 95 %-Konfidenzintervalle sowie p-Wert (zweiseitig) aus einem Negativ-Binomial-Regressionsmodell mit der logarithmierten Beobachtungszeit als Offset-Variable und der Behandlung, den Stratifizierungsfaktoren (vorheriger Anti-C5-Antikörper, Transfusionshistorie in den letzten 6 Monaten vor Randomisierung), Geschlecht, Alter (dichotomisiert mit dem Schwellenwert ≥ 45 Jahre) und Hb-Wert zu Baseline (dichotomisiert mit dem Schwellenwert ≥ 9 g/dl) als Kovariaten Abkürzungen: Hb, Hämoglobin; KI, Konfidenzintervall; N, Zahl der randomisierten Patienten	Behandlungsgruppen		Vergleich	Iptacopan (N = 62)	Anti-C5-Antikörper (N = 35)	Ratenverhältnis ¹ [95%-KI] p-Wert	Anzahl der klinischen Durchbruchhämolyse-Ereignisse mit Vorliegen von Symptomen während der randomisierten Behandlungsphase			Zahl der Patienten mit Ereignis	1	6	Anzahl Ereignisse	1	11			0.05 [<0.01 ; 0.43] 0.006	
Behandlungsgruppen		Vergleich																	
Iptacopan (N = 62)	Anti-C5-Antikörper (N = 35)	Ratenverhältnis ¹ [95%-KI] p-Wert																	
Anzahl der klinischen Durchbruchhämolyse-Ereignisse mit Vorliegen von Symptomen während der randomisierten Behandlungsphase																			
Zahl der Patienten mit Ereignis	1	6																	
Anzahl Ereignisse	1	11																	
		0.05 [<0.01 ; 0.43] 0.006																	
Fazit: Nach Auffassung der Novartis Pharma GmbH sind in der vorliegenden Operationalisierung des Endpunkts <i>Durchbruchhämolyse</i> alle																			

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
patientenrelevanten Symptome erfasst. Zudem waren alle dokumentierten Durchbruchhämolysen bis auf eine mit klinischen Symptomen assoziiert. Auch bei Berücksichtigung ausschließlich symptomatischer Durchbruchhämolysen liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Iptacopan gegenüber der Anti-C5-Antikörper-Therapie vor. Der Endpunkt <i>Durchbruchhämolyse</i> ist patientenrelevant und sollte daher in der Nutzenbewertung uneingeschränkt Berücksichtigung finden und zur Quantifizierung des Zusatznutzens herangezogen werden. Insgesamt ist ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen abzuleiten.	
4. Bewertung der statistischen Auswertungen Im vorliegenden Dossier werden zur Auswertung der PROs drei verschiedene Analyseansätze verwendet. Für den Studienbericht wurden „mixed models with repeated measures“ (MMRM) zur Analyse von Mittelwertdifferenzen geschätzt. Außerdem wurden modellbasierte Responderanalysen mithilfe eines generalisierten linearen gemischten Modells (generalized linear mixed model, GLMM) geschätzt sowie nicht modellbasierte, „einfache“ Responderanalysen vorgelegt. Hinsichtlich des GLMM merkt der G-BA an, dass durch „Limitationen bezüglich der Validität des Schätzers und insbesondere der unklaren Verallgemeinerbarkeit und Interpretierbarkeit“ die „einfachen“ Responderanalysen für die Nutzenbewertung herangezogen werden (2). Für die Schätzung der Responderraten wurde Bootstrap verwendet. Mit Bootstrap-Stichproben wird erreicht, dass die Auswirkungen zufälliger Stichprobenfehler verringert werden, ohne dabei mehr Informationsgehalt in die Daten zu induzieren. Bootstrap bringt	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
demnach keine zusätzliche Präzision in die Daten und bildet hier eine valide Unterstützung zur Schätzung des relativen Risikos. Die longitudinale Responderanalyse (GLMM) hat den Vorteil, dass über den Studienverlauf ermittelte Informationen berücksichtigt werden können. Die Response im GLMM wird dabei je Visite gemessen. Durch Einbindung eines quadratischen Terms für den Zeitverlauf gibt man diesem mehr Flexibilität für die Anpassung an die vorliegenden Daten. Eine Interaktion zwischen Behandlung und Zeit ermöglicht dem Modell zusätzlich, die Behandlungseffekte über die Zeit separiert zu schätzen. Für einige der Fragebögen zeigt sich, wie auch der G-BA anmerkt, dass die Werte nicht linear über die Zeit verlaufen. Die Verläufe in den Behandlungsarmen unterscheiden sich ebenso. Das hier gewählte GLMM ist daher präspezifiziert methodisch gerechtfertigt. Es gibt eine präzisere Schätzung für die Verbesserung des Scores gegenüber Baseline um eine bestimmte Schwelle (MID) als einfache Responderanalysen. MMRM-Analysen berücksichtigen, wie auch die GLMM, die Information aller Visiten. In diesem Sinn wird im vorliegenden Dossier die Veränderung der PROs gegenüber Baseline zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten sowie den Visiten zwischen Tag 126 und Tag 168 mittels MMRM analysiert. Die entsprechenden Analysen sind im vorliegenden Dossier in Modul 4 A – Anhang 4-G zu finden. Fazit: In der Gesamtschau ist die Novartis Pharma GmbH aus oben genannten Gründen der Auffassung, dass insbesondere die GLMM- und MMRM-Analysen zur Nutzenbewertung herangezogen werden sollten.	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
5. Fortführung der PNH-Therapie bei Vorliegen einer Anämie In der Studie APPLY-PNH erhielten Patienten im Interventionsarm Iptacopan gemäß der in der Fachinformation beschriebenen Dosierung. Patienten im Vergleichsarm erhielten unverändert die zuvor erhaltene intravenöse Anti-C5-Antikörper-Therapie. Der G-BA erachtet als unklar, „ob das unveränderte Fortführen der PNH-Therapie bei Vorliegen einer Anämie dem üblichen Vorgehen im deutschen Versorgungskontext entspricht“ (2). Laut Leitlinie der DGHO ist neben dem (1) Vorliegen einer Anämie aufgrund einer extravasalen Hämolyse das (2) Vorliegen von klinisch relevanten Symptomen ausschlaggebend für die Umstellung bzw. Hinzunahme eines proximalen Komplementinhibitors (3). Nur bei Patienten, die unter Therapie mit C5-Inhibitoren klinisch relevante Symptome zeigen, ist damit eine entsprechende Umstellung bzw. Hinzunahme indiziert. Die Studie APPLY-PNH schließt jedoch auch Patienten ohne bzw. mit milden Symptomen ein. Folglich bildet das unveränderte Fortführen der Therapie im Vergleichsarm der APPLY-PNH trotz Vorliegen einer Anämie bei Patienten ohne bzw. mit geringen Symptomen das übliche Vorgehen im deutschen Versorgungskontext ab. Fazit: Nach Auffassung der Novartis Pharma GmbH entspricht das unveränderte Fortführen der PNH-Therapie im Vergleichsarm dem üblichen Vorgehen im deutschen Versorgungskontext.	In der Gesamtbewertung wird bei der Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens auf Basis der deutlichen Vorteile von Iptacopan gegenüber einer Fortführung der Therapie mit Eculizumab oder Ravulizumab (C5-Komplementinhibitoren) von einer eingeschränkten Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie APPLY-PNH auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen. Dem liegt zugrunde, dass insbesondere unter Berücksichtigung der Aussagen klinischer Experten im Stellungnahmeverfahren bei Patientinnen und Patienten mit klinisch signifikanter extravasaler Hämolyse, gekennzeichnet insbesondere durch eine persistierende Anämie, Retikulozytose und vorhandene Symptomatik, statt einer Fortführung der terminalen Komplementinhibition (C5-Komplementinhibitoren) eine Umstellung der Therapie zu einer proximalen Komplementinhibition (C3-Komplementinhibitoren) den aktuellen Versorgungsstandard darstellt. Diesbezüglich wurden in die Studie APPLY-PNH anämische Patientinnen und Patienten mit einem Hb-Wert von unter 10 g/dl eingeschlossen, von denen circa 63 % der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und circa 69 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm zu Baseline PNH-assoziierte Symptome aufwiesen. Über die Hälfte der Patientinnen und Patienten beider Studienarme wies zudem eine Transfusionshistorie in den letzten 6 Monaten vor Randomisierung auf. Die Retikulozytenzahl betrug zu Baseline in beiden Studienarmen im Median über 150×10^9 Zellen pro Liter. Somit ist davon auszugehen, dass für einen großen Teil der Patientinnen und Patienten der Studie APPLY-PNH die unveränderte Fortführung der Therapie mit Ravulizumab oder Eculizumab nicht den aktuellen deutschen Versorgungsstandard abbildet.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
6. Berücksichtigung des Endpunkts <i>Hämoglobinwert-assoziierte Endpunkte</i> Wie oben beschrieben, berücksichtigt der G-BA hinsichtlich der Morbiditätsendpunkte den <i>FACIT-Fatigue</i>, den <i>PGIS</i>, die Symptome <i>Dyspnoe</i> und <i>Schlaflosigkeit</i> sowie die Symptomskalen <i>Schmerz</i> und <i>Fatigue</i> des <i>EORTC QLQ-C30</i>, die <i>EQ-5D-VAS</i> sowie den Endpunkt <i>MAVE</i>. Ergänzend werden die Endpunkte <i>Transfusionsvermeidung</i>, <i>Durchbruchhämolyse</i> sowie die Symptomskala <i>Übelkeit und Erbrechen</i> und die Symptome <i>Appetitverlust</i>, <i>Obstipation</i> und <i>Diarrhö</i> dargestellt. Aufgrund fehlender Patientenrelevanz berücksichtigt der G-BA jedoch nicht die <i>Hämoglobinwert-assoziierten Endpunkte</i> (2). In der Studie APPLY-PNH werden die <i>Hämoglobinwert-assoziierten Endpunkte</i> als Hb-Erhöhung um ≥ 2 g/dl bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung sowie Hb-Erhöhung auf ≥ 12 g/dl bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung operationalisiert (1). Die Novartis Pharma GmbH ist der Auffassung, dass die <i>Hämoglobinwert-assoziierten Endpunkte</i> patientenrelevant sind und aus den folgenden Gründen in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden sollten: Die PNH ist unter anderem durch eine intravasale Hämolyse gekennzeichnet (3). Während der intravasalen Hämolyse wird Hämoglobin frei, was auch für einen Großteil der PNH-Symptome verantwortlich gemacht wird (8). Die intravasale Hämolyse kann zu einer schweren Anämie führen. Eine chronische hämolytische Anämie ist mit <i>Fatigue</i>, <i>Schwäche</i> und <i>Belastungsdyspnoe</i> assoziiert. Dabei korreliert das Ausmaß der <i>Fatigue</i> mit dem Ausmaß der Hämolyse (3).	Co-primäre Endpunkte der Studie waren eine Erhöhung des Hb-Werts um ≥ 2 g/dl sowie auf ≥ 12 g/dl bei gleichzeitiger Transfusionsfreiheit. Die Endpunkte stellen Laborparameter ohne direkten Symptombezug dar und sind nicht per se patientenrelevant.

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Der Hämoglobinspiegel wird auch zur Bewertung des Therapieansprechens bei PNH verwendet, wobei niedrigere Werte ein schlechteres Ansprechen bedeuten (3). Damit signalisiert eine Erhöhung des Hämoglobinwerts das Therapieansprechen und die Linderung von Krankheitssymptomen. Aus Sicht der Novartis Pharma GmbH sollten die <i>Hämoglobinwert-assoziierten Endpunkte</i> daher als patientenrelevant berücksichtigt werden. Fazit: In der Gesamtschau ist die Novartis Pharma GmbH der Auffassung, dass die <i>Hämoglobinwert-assoziierten Endpunkte</i> in der vorliegenden Operationalisierung aus oben genannten Gründen im vorliegenden Anwendungsgebiet patientenrelevant sind. Sie sollten daher bei der Bewertung des Zusatznutzens berücksichtigt werden.	
7. Berücksichtigung der Symptomskala <i>Übelkeit und Erbrechen</i> sowie der Symptome <i>Appetitverlust, Obstipation und Diarrhö</i> Wie oben beschrieben, berücksichtigt der G-BA in seiner Nutzenbewertung bei den Morbiditätsendpunkten die Symptome <i>Dyspnoe</i> und <i>Schlaflosigkeit</i> sowie die Symptomskalen <i>Schmerz</i> und <i>Fatigue</i> des <i>EORTC QLQ-C30</i>. Die Symptomskala <i>Übelkeit und Erbrechen</i> sowie die Symptome <i>Appetitverlust, Obstipation</i> und <i>Diarrhö</i> werden allerdings „aufgrund unklarer Patientenrelevanz und Validität im vorliegenden Anwendungsgebiet“ nur ergänzend dargestellt (2). Die Novartis Pharma GmbH erachtet die ergänzend dargestellten Endpunkte aus den folgenden Gründen als patientenrelevant:	Der EORTC QLQ-C30 ist ein generisches Messinstrument zur Erhebung der Symptomatik und Lebensqualität von Patientinnen und Patienten mit onkologischen Erkrankungen. Die Relevanz einzelner Items des Fragebogens für die Symptomatik des vorliegenden Anwendungsgebietes ist unklar. Die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 werden daher nicht für die vorliegende Bewertung herangezogen.

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Wie vom G-BA berichtet, wurde in einer Studie die Eignung des <i>EORTC QLQ-C30</i> für PNH-Patienten untersucht. Zwar wurden gastrointestinale Symptome nicht über alle Länder hinweg als relevant erachtet. Jedoch wurde deren Relevanz in einzelnen Ländern höher bewertet. Dies war beispielsweise bei den Items <i>Appetitverlust</i> und <i>Übelkeit</i> der Fall (Weitz, 2013). Der G-BA weist zudem darauf hin, dass die Leitlinie der DGHO „als vordergründige, klassische Charakteristika einer chronischen hämolytischen Anämie die Symptome „Schwäche“, „Fatigue“ und „Belastungsdyspnoe““ aufführt. Zusätzlich „werden abdominelle und thorakale Schmerzen sowie Dyspnoe als Frühindikatoren für thromboembolische Ereignisse benannt“ (2). In der DGHO-Leitlinie wird allerdings sowohl in der vom G-BA referenzierten Version sowie der aktuellen Version darauf verwiesen, dass bei Patienten mit PNH intermittierend Übelkeit auftreten kann (3, 7). Darüber hinaus berichten Patienten mit Anämie, welche bei PNH-Patienten häufig vorliegt (9), von Beeinträchtigungen im Magen-Darm-Trakt (10). Der <i>EORTC QLQ-C30</i> wird zudem standardmäßig in klinischen Studien im vorliegenden Anwendungsgebiet erhoben (z. B. 11) und wird auch in einem internationalen PNH-Register verwendet (12). Fazit: In der Gesamtschau ist die Novartis Pharma GmbH der Auffassung, dass die Symptomskala <i>Übelkeit und Erbrechen</i> sowie die Symptome <i>Appetitverlust</i>, <i>Obstipation</i> und <i>Diarrhö</i> des <i>EORTC QLQ-C30</i> aus oben genannten Gründen patientenrelevant sind und somit bei der Bewertung des Zusatznutzens berücksichtigt werden sollten.	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
8. Anzahl der Patienten in Zielpopulation Im Rahmen der Nutzenbewertung wurde das Vorgehen zur Bestimmung der Patientenzahlen in der Zielpopulation durch das IQWiG bewertet. Hinsichtlich der Komplementinhibitor-vorbehandelten Patienten merkt das IQWiG zu Schritt 3a an, dass der pharmazeutische Unternehmer bei allen vorbehandelten Patienten eine fortbestehende hämolytische Anämie annimmt. Dies sei jedoch nicht konform mit der DGHO-Leitlinie aus dem Jahr 2023, in der nur bei einem Anteil von über 60 % der Patienten bei Blockade mit C5-Inhibitoren eine fortbestehende Anämie angenommen wird und Pegcetacoplan als zusätzliche Therapieoption verfügbar ist (7, 13). Bei der PNH handelt es sich um eine chronische Erkrankung. Anti-C5-Antikörper können die intravasale Hämolyse beeinflussen (3). Damit wird auch die Anämie reduziert. Werden C5-Inhibitoren jedoch wieder abgesetzt, steigt das Risiko für eine Hämolyse (3). Damit steigt auch das Risiko, dass eine Anämie erneut auftritt. Folglich wird eine Anämie mit C5-Inhibitoren nur vorübergehend behandelt. Gemäß der aktuellen DGHO-Leitlinie ist für die Behandlung mit Komplementinhibitoren eine klinisch relevante Hämolyse mit Symptomen ausschlaggebend (3). Eculizumab wird gemäß Fachinformation „angewendet zur Behandlung von Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen mit Paroxysmaler Nächtlicher Hämoglobinurie (PNH). Der klinische Nutzen ist bei Patienten mit Hämolyse, zusammen mit einem oder mehreren klinischen Symptomen als Hinweis auf eine hohe Krankheitsaktivität, nachgewiesen, unabhängig von der Transfusionshistorie [...]“ (14). Ravulizumab „wird angewendet zur Behandlung erwachsener [...] Patienten [...] mit PNH:	Die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgenommene Herleitung der Patientenzahlen ist rechnerisch überwiegend nachvollziehbar, jedoch mit Unsicherheiten behaftet. Diese bestehen beispielsweise darin, dass der pharmazeutische Unternehmer bei seinem Vorgehen implizit davon ausgeht, dass alle komplementinhibitorvorbehandelten Patientinnen und Patienten weiterhin eine hämolytische Anämie aufweisen und darin, dass eine hämolytische Anämie bei komplementinhibitor-naiven Patientinnen und Patienten über das Vorliegen einer hohen Krankheitsaktivität in der Untergrenze operationalisiert wurde. Um angesichts dieser Unsicherheiten eine konsistente Betrachtung der Patientenzahlen unter Berücksichtigung der zuletzt getroffenen Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im gegenständlichen Anwendungsgebiet zu ermöglichen, werden für den vorliegenden Beschluss die Angaben aus den Beschlüssen zu Pegcetacoplan vom 22. November 2024 und vom 15. September 2022 zu Grunde gelegt.

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
– bei Patienten mit Hämolyse zusammen mit einem oder mehreren klinischen Symptomen als Hinweis auf eine hohe Krankheitsaktivität, – bei Patienten, die klinisch stabil sind, nachdem sie mindestens während der vergangenen 6 Monate mit Eculizumab behandelt wurden.“ (15). Basierend auf der DGHO-Leitlinie und den Fachinformationen erfolgt eine Anti-C5-Antikörper-Therapie bei Patienten mit klinisch relevanter Hämolyse mit Symptomen, was als bestmögliche Annäherung an eine hämolytische Anämie betrachtet werden kann. Dies entspricht dem Anwendungsgebiet von Iptacopan, das „zur Behandlung erwachsener Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die eine hämolytische Anämie aufweisen“ angewendet wird (16). Fazit: In der Gesamtschau ist die Novartis Pharma GmbH der Auffassung, dass das Anwendungsgebiet von Fabhalta alle mit C5-Inhibitoren vorbehandelten Patienten umfasst. Dies sollte auch bei Berechnung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation Berücksichtigung finden.	
Population der nicht vorbehandelten Patienten 1. Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext Für die Population der nicht vorbehandelten Patienten hat die Novartis Pharma GmbH zwei Studien zur Nutzenbewertung eingereicht. Diese sind die internationale, multizentrische, offene, einarmige Phase-III Studie APPOINT-PNH sowie die vergleichende, nicht-randomisierte Studie APPEX. Bei der APPEX handelt es sich um einen adjustierten indirekten Vergleich zwischen Iptacopan und Eculizumab bzw.	Für die Nutzenbewertung von Iptacopan als Monotherapie liegen hinsichtlich der Population der therapienaiven Erwachsenen mit PNH, die eine hämolytische Anämie aufweisen, Ergebnisse aus der abgeschlossenen, multizentrischen, einarmigen Phase III-Studie APPOINT-PNH zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vor. Zudem legt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier einen indirekten Vergleich dieser Daten gegenüber retrospektiven Vergleichskohorte APPEX vor.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Ravulizumab basierend auf patientenindividuellen Daten. Die Patientendaten der APPOINT-PNH werden für den Iptacopan-Arm herangezogen. Dagegen wurden für „die Vergleichskohorte [wurden] Daten aus dem Versorgungsalltag von Patienten, die mit einem Anti-C5-Antikörper behandelt wurden, aus Registern und Krankenhaus-Datenbanken des Hôpital Saint-Louis in Frankreich und des St. James’s University Hospital in Großbritannien herangezogen“ (17). Der G-BA merkt in der Nutzenbewertung an, dass ein Großteil der Studienteilnehmer der APPOINT-PNH aus dem asiatischen Raum stammt. In diesem Zusammenhang wird darauf hingewiesen, dass der „hohe Anteil einer asiatischen Population [kann] die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext einschränken“ kann (18). Der hohe Anteil asiatischer Patienten in der APPOINT-PNH wurde bereits von der European Medicines Agency (EMA) im „Public Assessment Report“ adressiert. Laut EMA konnten Vorbehalte hinsichtlich der Repräsentativität der Studienpopulation ausgeräumt werden, da die Patienten aus dem asiatischen Raum auch unter „klassischer PNH“ litten, der Einfluss von begleitend applizierten Immunsuppressiva begrenzt zu sein schien und Subgruppenanalysen keine unterschiedliche antihämolytische Wirksamkeit bei europäischen und asiatischen Patienten zeigten (19). Dies wird auch vom G-BA in seiner Nutzenbewertung aufgegriffen mit dem Hinweis, dass eine „Extrapolation von einer nicht europäischen auf eine europäische Population [wurde] daher als akzeptabel eingestuft“ wurde (18). Damit sollte die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext gewährleistet sein. 2. Operationalisierung der Endpunkte <i>Transfusionsvermeidung</i> und <i>Transfusionen</i>	Der vorgelegte indirekte Vergleich wird aufgrund der limitierten Datenverfügbarkeit, der unklaren Strukturgleichheit und Vergleichbarkeit der Population der Studie APPOINT-PNH mit der externen Vergleichskohorte APPEX sowie der unzureichenden Confounder-Adjustierung mittels der verwendeten Propensity-Score-Methoden als nicht valide bewertet. Der indirekte Vergleich wird daher für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns der Studie APPOINT-PNH, lässt sich auf Basis der Studienergebnisse keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens treffen. In der Gesamtschau stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Iptacopan als Monotherapie zur Behandlung von therapienaiven Erwachsenen mit PNH, die eine hämolytische Anämie aufweisen, als nicht quantifizierbar ein, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt. Der Endpunkt Transfusionsfreiheit war definiert als der Anteil der Personen, die zwischen Woche 2 und Woche 24 bzw. Woche 48 keine

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Analog zur Nutzenbewertung für vorbehandelte Patienten, kritisiert der G-BA bei Operationalisierung des Endpunkts <i>Transfusionsvermeidung</i>, dass Analysen nicht über den gesamten Behandlungszeitraum ab Tag 1 vorliegen sowie dass Patienten als Non-Responder gewertet wurden, wenn sie die Transfusionskriterien erfüllten, jedoch tatsächlich keine Transfusion erhielten. Auch kann nicht bewertet werden, inwiefern die Gabe von Transfusionen bei Hb-Werten < 7 g/dl ohne Vorliegen von Symptomen dem Versorgungsalltag entspricht. In der Studie APPOINT-PNH gab es keine Transfusionen im Zeitraum Tag 15 – 168. Erweitert man das Zeitfenster ab Behandlungsbeginn auf Tag 1 – 168, hatten 3 von 40 (7,5 %) Patienten eine Transfusion, denen ein für die Entscheidung einer Transfusion relevantes Symptom vorausging (Transfusionsvermeidung 92,5 %). In der Registerkohorte der Studie APPEX hatten 34 von 85 (40 %) Patienten mindestens eine Transfusion im selben Zeitraum ab Tag 1 bis Tag 168 (Transfusionsvermeidung 60 %). Die Entscheidung über die Gabe einer Transfusion am Register erfolgte unabhängig von Transfusionskriterien wie Hb-Wert oder Symptomen und es ist daher davon auszugehen, dass jede verabreichte Transfusion patientenrelevant ist. Für den Endpunkt <i>Transfusionen</i> bei Patienten mit mindestens einer Transfusion in den ersten 24 Wochen (d. h. ab Tag 1) ist das relative Risiko [95%-Konfidenzintervall] von 0,19 [0,06; 0,57] mit $p = 0,0034$ statistisch signifikant. Der Effekt liegt damit in dem Bereich, den das IQWiG in seinem Methodenpapier als „dramatischen Effekt“ bezeichnet (20). Bei dieser Effektstärke können beobachtete Effekte nicht mehr ausschließlich durch Einflüsse von Störgrößen erklärt werden (20, 21).	Transfusion von Erythrozytenkonzentrat (EK) erhielt sowie keines der folgenden Kriterien für die Notwendigkeit einer Transfusion erfüllten: • Hämoglobin (Hb)-Wert > 7 und ≤ 9 g/dl (> 6 und ≤ 8 g/dl für die chinesische Population) sowie Vorliegen von symptomatischen Transfusionskriterien mit ausreichendem Schweregrad, die eine Transfusion rechtfertigen. • Hb-Wert < 7 g/dl (≤ 6 g/dl für die chinesische Population) unabhängig vom Auftreten der symptomatischen Transfusionskriterien. Patientinnen und Patienten, welche die im Studienprotokoll festgelegten Kriterien für eine Transfusion erfüllten, als transfundiert gewertet, unabhängig davon, ob eine Transfusion verabreicht wurde. Somit wurden Personen als Nonresponder („transfundiert“) gewertet, wenn sie die Kriterien zur Transfusion erfüllten, aber tatsächlich keine Transfusion erhielten. Viele Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet benötigen regelmäßig Transfusionen. Eine langfristige bzw. nachhaltige Vermeidung von Transfusionen (Transfusionsfreiheit bzw. langfristige Transfusionsvermeidung) unter Einhaltung eines definierten Mindestwertes an Hämoglobin stellt im vorliegenden Anwendungsgebiet ein relevantes Therapieziel dar, mit dem eine Kontrolle der Anämie und von anämiebedingten Symptomen bei gleichzeitigem Verzicht auf Transfusionen erreicht wird. Somit kann eine langfristige Transfusionsfreiheit einen patientenrelevanten Endpunkt im vorliegenden Anwendungsgebiet darstellen. Bezüglich der oben beschriebenen Operationalisierung bestehen Unsicherheiten dahingehend, dass die Gründe für die unterschiedlichen Transfusionskriterien für die chinesische Population unklar bleiben und

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Daher kann auch unter Berücksichtigung der inhärenten Limitationen von Versorgungsdaten die Studie APPEX zur Quantifizierung eines Zusatznutzens herangezogen werden. Das relative Risiko [95%-Konfidenzintervall] von 1,54 [1,27; 1,87] für den Endpunkt <i>Transfusionsvermeidung</i> ist ebenfalls statistisch signifikant mit $p < 0,0001$. Fazit: In der Gesamtschau ist die Novartis Pharma GmbH der Auffassung, dass aufgrund der Ausführungen der EMA und des G-BA die Übertragbarkeit der APPOINT-PNH auf den deutschen Versorgungskontext gewährleistet ist. Hinsichtlich des Endpunkts <i>Transfusionen</i> zeigt sich ein „dramatischer Effekt“ von Iptacopan im Vergleich zur Anti-C5-Antikörper-Therapie. Auch für den Endpunkt <i>Transfusionsvermeidung</i> zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Iptacopan. Daher ist die Studie APPEX zur Quantifizierung eines Zusatznutzens geeignet.	sich nicht erschließt, warum die Erhebung erst zu Tag 14 beginnt. Der Beginn zu Tag 14 wird insgesamt kritisch gesehen, da Ereignisse die zuvor eintreten unberücksichtigt bleiben. Daher werden im vorliegenden Fall die Auswertungen ab Tag 1 bis Woche 48 zu Patientinnen und Patienten, die tatsächlich eine Transfusion erhalten haben herangezogen. Hierbei zeigt sich bei 85 % der Patientinnen und Patienten eine Transfusionsfreiheit. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist eine vergleichende Bewertung der Daten nicht möglich.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. Novartis Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Iptacopan (Fabhalta®) - Modul 4 A. 2024.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo Wirkstoff: Iptacopan Anwendungsgebiet: Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH), vorbehandelte Patienten. 2024.
3. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Onkopedia Leitlinie: Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH). 2024 [Zuletzt aktualisiert September 2024; abgerufen am 08.10.2024]; Abrufbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/paroxysmale-naechtlische-haemoglobinurie-pnh/@@guideline/html/index.html>.
4. Gilliss BM, Looney MR, Gropper MA. Reducing noninfectious risks of blood transfusion. Anesthesiology. 2011;115(3):635-649. Epub 2011/07/28.
5. Bundesärztekammer (BÄK). Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten Gesamtnovelle 2020. 2020.
6. Carson JL, Stanworth SJ, Guyatt G, Valentine S, Dennis J, Bakhtary S, et al. Red Blood Cell Transfusion: 2023 AABB International Guidelines. JAMA. 2023;330(19):1892-1902. Epub 2023/10/12.
7. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Onkopedia Leitlinie: Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH). 2023 [Zuletzt aktualisiert Juni 2023; abgerufen am 13.09.2024]; Abrufbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/paroxysmale-naechtlische-haemoglobinurie-pnh/@@guideline/html/index.html>.
8. Rother RP, Bell L, Hillmen P, Gladwin MT. The clinical sequelae of intravascular hemolysis and extracellular plasma hemoglobin: a novel mechanism of human disease. JAMA. 2005;293(13):1653-1662. Epub 2005/04/07.
9. Nishimura JI, Kanakura Y, Ware RE, Shichishima T, Nakakuma H, Ninomiya H, et al. Clinical course and flow cytometric analysis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the United States and Japan. Medicine. 2004;83(3):193-207. Epub 2004/05/01.
10. Ludwig H, Strasser K. Symptomatology of anemia. Semin Oncol. 2001;28(Suppl 8):7-14. Epub 2001/06/08.
11. Brodsky RA, Young NS, Antonioli E, Risitano AM, Schrezenmeier H, Schubert J, et al. Multicenter phase 3 study of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood. 2008;111(4):1840-1847. Epub 2007/12/07.
12. Schrezenmeier H, Muus P, Socié G, Szer J, Urbano-Ispizua A, Maciejewski JP, et al. Baseline characteristics and disease burden in patients in the International Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Registry. Haematologica. 2014;99(5):922-929. Epub 2014/02/04.

13. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Iptacopan (paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie) - Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V. 2024.
14. Alexion Europe SAS. Fachinformation Soliris 300mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand: Juli 2023). 2023.
15. Alexion Europe SAS. Fachinformation ULTOMIRIS (Stand: Juli 2024). 2024.
16. Novartis Europharm Limited. Fachinformation FABHALTA® 200 mg Hartkapseln (Stand: Mai 2024). 2024.
17. Novartis Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Iptacopan (Fabhalta®) - Modul 4 B. 2024.
18. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo Wirkstoff: Iptacopan Anwendungsgebiet: Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH), nicht vorbehandelte Patienten. 2024.
19. European Medicines Agency (EMA). Assessment report - Fabhalta. 2024.
20. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 7.0 vom 19.09.2023. 2023 [Zuletzt aktualisiert 19.09.2023; abgerufen am 08.10.2024]; Abrufbar unter: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.
21. Glasziou P, Chalmers I, Rawlins M, McCulloch P. When are randomised trials unnecessary? Picking signal from noise. BMJ. 2007;334:349-351. Epub 2007/02/17.

Anhang

Tabelle 5: Ergebnisse für den Endpunkt „Transfusionsvermeidung“ – Unadjustierte Analysen ab Tag 1 und mit tatsächlichen Transfusionen

Treatment Groups			Comparison			
	Iptacopan (N = 62)	Anti-C5 antibody (N = 35)	Para- meter	Esti- mate	[95 % CI]	p-value
Transfusion avoidance between Day 1 and Day 168, only actual transfusions						
n/N' (%)	56/62 (90.3)	16/35 (45.7)	RR	1.98	[1.36; 2.86]	<0.001
Transfusion avoidance between Day 1 and Day 336, only actual transfusions						
n/N' (%)	54/62 (87.1)	16/35 (45.7)	RR	1.91	[1.31; 2.77]	<0.001
N: Number of patients in the analysis set N': Number of patients with evaluable baseline and post-baseline score at visit n: Number of patients with response CI: Confidence interval RR: Relative risk Analysis methods: RR was calculated without adjustment with Wald 95% CI and p-value. In case of zero events in only one treatment arm, one patient with 0.5 events was added to each treatment arm. Anti-C5 antibody was the reference group for treatment group comparison.						

Tabelle 6: Ergebnisse für den Endpunkt „Transfusionsvermeidung“ – unadjustierte Analysen ab Tag 1, nur tatsächliche Transfusionen und Vorliegen von Symptomen

Treatment Groups			Comparison			
	Iptacopan (N = 62)	Anti-C5 antibody (N = 35)	Para- meter	Esti- mate	[95 % CI]	p-value
Transfusion avoidance between Day 1 and Day 168, only actual transfusions with presence of symptoms						
n/N' (%)	57/62 (91.9)	17/35 (48.6)	RR	1.89	[1.34; 2.68]	<0.001
Transfusion avoidance between Day 1 and Day 336, only actual transfusions with presence of symptoms						
n/N' (%)	55/62 (88.7)	17/35 (48.6)	RR	1.83	[1.28; 2.60]	<0.001
N: Number of patients in the analysis set N': Number of patients with evaluable baseline and post-baseline score at visit n: Number of patients with response CI: Confidence interval RR: Relative risk Analysis methods: RR was calculated without adjustment with Wald 95% CI and p-value. In case of zero events in only one treatment arm, one patient with 0.5 events was added to each treatment arm. Anti-C5 antibody was the reference group for treatment group comparison.						

Tabelle 7: Ergebnisse für den Endpunkt Transfusionen (unadjustierte Analysen)

Treatment Groups			Comparison			
	Iptacopan (N = 62)	Anti-C5 antibody (N = 35)	Para- meter	Esti- mate	[95 % CI]	p-value
Transfusion between Day 1 and Day 168, only actual transfusions						
n/N' (%)	6/62 (9.7)	19/35 (54.3)	RR	0.18	[0.08; 0.40]	<0.001
Transfusion between Day 1 and Day 168, only actual transfusions with presence of symptoms						
n/N' (%)	5/62 (8.1)	18/35 (51.4)	RR	0.16	[0.06; 0.39]	<0.001
Transfusion between Day 1 and Day 336, only actual transfusions						
n/N' (%)	8/62 (12.9)	19/35 (54.3)	RR	0.24	[0.12; 0.49]	<0.001
Transfusion between Day 1 and Day 336, only actual transfusions with presence of symptoms						
n/N' (%)	7/62 (11.3)	18/35 (51.4)	RR	0.22	[0.10; 0.47]	<0.001
N: Number of patients in the analysis set N': Number of patients with evaluable baseline and post-baseline score at visit n: Number of patients with response CI: Confidence interval RR: Relative risk Analysis methods: RR was calculated without adjustment with Wald 95% CI and p-value. In case of zero events in only one treatment arm, one patient with 0.5 events was added to each treatment arm. Anti-C5 antibody was the reference group for treatment group comparison.						

5.2 Stellungnahme der Roche Pharma AG

Datum	<< 01. Oktober 2024 >>
Stellungnahme zu	<< Iptacopan / Fabhalta® >>
Stellungnahme von	<< Roche Pharma AG >>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Nicht-vorbehandelte Patienten

Stellungnehmer: Roche

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Am 01.10.2024 wurde die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Iptacopan (Anwendungsgebiet: Behandlung erwachsener Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die eine hämolytische Anämie aufweisen, nicht-vorbehandelte Patienten) veröffentlicht. Die Roche Pharma AG (im Weiteren Roche) vermarktet im gleichen Anwendungsgebiet den Wirkstoff Crovalimab (Piasky®) und nimmt folgend Stellung bezüglich der Nutzenbewertung von Iptacopan (1).	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Roche

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 13ff.	In seiner Bewertung zur Patientenrelevanz und Validität des Endpunkts Transfusionsvermeidung erkennt der G-BA an, dass die Verabreichung von Transfusionen in der Studie APPOINT nach präspezifizierten Kriterien erfolgte und diese Kriterien weitestgehend den Empfehlungen aus der Querschnittsleitlinie der Bundesärztekammer zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten (2020) entsprechen (2). Dennoch könne nicht abschließend beurteilt werden, inwieweit im Versorgungsalltag Transfusionen bei Hb-Werten < 7 g/dl regelhaft ohne Vorhandensein von Symptomen verabreicht werden. Vorgeschlagene Änderung: Die charakteristische Symptomatik einer PNH ist die chronische hämolytische Anämie. Die Symptome der Anämie wie zum Beispiel Schwäche, Tachykardie, Kreislaufstörungen und Belastungsdyspnoe können durch die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten gelindert werden. Aus diesem Grunde empfehlen auch die Leitlinien für Patientinnen und Patienten mit hämolytischer PNH zusätzlich zu einer komplementinhibierenden Therapie eine supportive Therapie, die auch EK-Transfusionen umfasst (3).	Der Endpunkt Transfusionsfreiheit war definiert als der Anteil der Personen, die zwischen Woche 2 und Woche 24 bzw. Woche 48 keine Transfusion von Erythrozytenkonzentrat (EK) erhielt sowie keines der folgenden Kriterien für die Notwendigkeit einer Transfusion erfüllten: • Hämoglobin (Hb)-Wert > 7 und ≤ 9 g/dl (> 6 und ≤ 8 g/dl für die chinesische Population) sowie Vorliegen von symptomatischen Transfusionskriterien mit ausreichendem Schweregrad, die eine Transfusion rechtfertigen. • Hb-Wert < 7 g/dl (≤ 6 g/dl für die chinesische Population) unabhängig vom Auftreten der symptomatischen Transfusionskriterien. Patientinnen und Patienten, welche die im Studienprotokoll festgelegten Kriterien für eine Transfusion erfüllten, als transfundiert gewertet, unabhängig davon, ob eine Transfusion verabreicht wurde. Somit wurden Personen als Nonresponder („transfundiert“) gewertet, wenn sie die Kriterien zur Transfusion erfüllten, aber tatsächlich keine Transfusion erhielten. Viele Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet benötigen regelmäßig Transfusionen. Eine langfristige bzw. nachhaltige Vermeidung von Transfusionen

Stellungnehmer: Roche

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Transfusionen können allerdings mit schwerwiegenden unerwünschten Transfusionsreaktionen einhergehen. Darunter z.B. akute allergische Reaktionen, hämolytische Transfusionsreaktionen, transfusionsassoziierte Volumenüberladung, sowie Infektionsgefahr und die Gefahr der Eisenüberladung durch eine fortbestehende Transfusionsbedürftigkeit. Aus den genannten Gründen ist eine Vermeidung von Transfusionen im vorliegenden Anwendungsgebiet patientenrelevant und bedeutet für Patienten, dass Transfusionskomplikationen und -risiken vermieden werden und sie keine anämiebedingten Symptome aufweisen, die eine Transfusion rechtfertigen. Die in der oben genannten Formulierungen zum Ausdruck kommende Skepsis gegenüber den Vorgaben im Studienprotokoll zu Transfusionen ist unzutreffend, da die im Protokoll vorgegebene Transfusionsstrategie klinischer Praxis entspricht und auch im Einklang mit den Querschnittsleitlinien der Bundesärztekammer steht (2). Diese nennt nur bis zu einem Hb-Grenzwert von bis 7 g /dl, dass die Indikation für die Gabe von EK primär anhand der individuellen klinischen Symptomatik bei Patienten mit chronischen	(Transfusionsfreiheit bzw. langfristige Transfusionsvermeidung) unter Einhaltung eines definierten Mindestwertes an Hämoglobin stellt im vorliegenden Anwendungsgebiet ein relevantes Therapieziel dar, mit dem eine Kontrolle der Anämie und von anämiebedingten Symptomen bei gleichzeitigem Verzicht auf Transfusionen erreicht wird. Somit kann eine langfristige Transfusionsfreiheit einen patientenrelevanten Endpunkt im vorliegenden Anwendungsgebiet darstellen. Bezüglich der oben beschriebenen Operationalisierung bestehen Unsicherheiten dahingehend, dass die Gründe für die unterschiedlichen Transfusionskriterien für die chinesische Population unklar bleiben und sich nicht erschließt, warum die Erhebung erst zu Tag 14 beginnt. Der Beginn zu Tag 14 wird insgesamt kritisch gesehen, da Ereignisse die zuvor eintreten unberücksichtigt bleiben. Daher werden im vorliegenden Fall die Auswertungen ab Tag 1 bis Woche 48 zu Patientinnen und Patienten, die tatsächlich eine Transfusion erhalten haben herangezogen. Hierbei zeigt sich bei 85 % der Patientinnen und Patienten eine Transfusionsfreiheit. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist eine vergleichende Bewertung der Daten nicht möglich.

Stellungnehmer: Roche

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anämien gestellt werden sollte. Spezifischere Vorgaben für die Gruppe der PNH-Patienten werden nicht gemacht. Für die größte Gruppe von Patienten mit chronischer Anämie im Rahmen einer malignen Erkrankung gilt ebenfalls ein Hb-Wert unter 7 bis 8 g /dl als Transfusionstrigger. Auch im Rahmen von akuten Anämien werden als restriktiver Transfusionstrigger 7 g/dl, 7,5 g/dl oder 8 g/dl angegeben, je nach Entität und in Abhängigkeit von Komorbiditäten (2). Zudem ist anzumerken, dass die in der Studie APPOINT präspezifizierten Kriterien für eine Transfusion ebenfalls als Kriterien in allen anderen bisherigen Phase III-Studien im Anwendungsgebiet der PNH der letzten Jahre, die in Zusammenarbeit mit Indikationsexperten aufgesetzt werden, entsprechen (4–7). Auch die Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGTI) hat bereits 2019 in ihrer Stellungnahme und in der Anhörung zur Nutzenbewertung von Ravulizumab auf die bereits damals gleich formulierte Skepsis in der Nutzenbewertung des IQWiG Stellung genommen und	

Stellungnehmer: Roche

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	geschlussfolgert, dass „die in diesen Formulierungen zum Ausdruck kommende Skepsis gegenüber den Vorgaben im Studienprotokoll zu Transfusionen unzutreffend sei, die vorgegebene Transfusionsstrategie der klinischen Praxis entspräche und auch im Einklang mit den Querschnittsleitlinien stehe (8, 9). Basierend auf den Empfehlungen der Bundesärztekammer, die auch von den Experten bestätigt wurde, ist Roche der Ansicht, dass die in der Studie APPOINT definierten Vorgaben zur Transfusionsstrategie der klinischen Praxis entspricht und als angemessen betrachtet werden können.	
S. 15	Operationalisierung und Bewertung des Endpunkts FACIT-Fatigue In seiner Bewertung zum Endpunkt FACIT-Fatigue führt der G-BA aus, dass die Operationalisierung des Endpunkts nachvollziehbar sei. Allerdings würden Angaben, in welcher Reihenfolge die Patient-Reported Outcomes (PRO) administriert, fehlen. Gemäß G-BA sei	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Roche

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	dadurch unklar, welchen Effekt das möglicherweise zuvor erfolgte Ausfüllen des PGIS auf das Ausfüllen des FACIT-Fatigue hatte (1). Vorgeschlagene Änderung: Aus der Nutzenbewertung gehen keine weiterführenden Informationen hervor, worauf die Aussage des G-BA beruht, dass die Reihenfolge des Ausfüllens der PRO Fragebögen einen Effekt auf die Bewertung hat. Auch in bisherigen Studien im vorliegenden Anwendungsgebiet wurden meist mehrere PRO Fragebögen erhoben. In der Operationalisierung wurden keine Angaben über die Reihenfolge, in der diese ausgefüllt werden sollten, angegeben. Dies wurde seitens G-BA bzw. IQWiG in den entsprechenden Nutzenbewertungsverfahren nicht bemängelt (10–12). Auch im damaligen Beratungsgespräch vom 22.11.2017 zum Wirkstoff R07112689 (Crovalimab) zur Behandlung der Paroxysmalen Nächtlichen Hämoglobinurie wurden bei der Frage nach im Anwendungsgebiet patientenrelevanten Endpunkten keinerlei Angaben dazu gemacht, in welcher Reihenfolge die PRO Fragebögen administriert werden sollen (13). Da sich aus dem vorliegenden Anwendungsgebiet kein Hinweis ergibt, dass die Reihenfolge, in der die PRO Fragebögen ausgefüllt werden, einen Einfluss auf die Bewertung hat, ist Roche der	

Stellungnehmer: Roche

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Ansicht, dass die Operationalisierungen beider Endpunkte ausreichend dargestellt sind.	

Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Wirkstoff: Iptacopan Anwendungsgebiet: Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH), nicht vorbehandelte Patienten, 2024.
2. Bundesärztekammer. Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten: Gesamtnovelle 2020 in der vom Vorstand der Bundesärztekammer auf Empfehlung des Wissenschaftlichen Beirats am 21.08.2020 beschlossenen Fassung.
3. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie e.V. Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH), 2023.
4. Novartis Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Iptacopan (Fabhalta®) Modul 4B: Nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit PNH, die eine hämolytische Anämie aufweisen.
5. Latour RP de, Szer J, Weitz IC, Röth A, Höchsmann B, Panse J et al. Pegcetacoplan versus eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (PEGASUS): 48-week follow-up of a randomised, open-label, phase 3, active-comparator, controlled trial. Lancet Haematol; 9(9):e648-e659, 2022. doi: 10.1016/S2352-3026(22)00210-1.
6. Alexion Pharmaceuticals, Inc. Protocol ALXN2040-PNH-301 Amendment 6.3 (US) 08 Aug 2022: A Phase 3 Study of Danicopan (ALXN2040) as Add-on Therapy to a C5 Inhibitor (Eculizumab or Ravulizumab) in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Who Have Clinically Evident Extravascular Hemolysis (EVH), 2022.
7. Alexion Pharmaceuticals, Inc. PROTOCOL ALXN1210-PNH-301: A PHASE 3, RANDOMIZED, OPEN-LABEL, ACTIVE-CONTROLLED STUDY OF ALXN1210 VERSUS ECULIZUMAB IN COMPLEMENT INHIBITOR-NAÏVE ADULT PATIENTS WITH PAROXYSMAL NOCTURNAL HEMOGLOBINURIA (PNH), 2021.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss. Wortprotokoll mündliche Anhörung: Wirkstoff: Ravulizumab, 2019.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss. Zusammenfassende Dokumentation: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ravulizumab, 2020.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Wirkstoff: Danicopan, 2024.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Wirkstoff: Pegcetacoplan, 2023.
12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. A19-59 - Ravulizumab - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Version 1.0, 2019.
13. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2017-B-202, 2017.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

vorbehandelte Patienten

Stellungnehmer: Roche

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Am 01.10.2024 wurde die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Iptacopan (Anwendungsgebiet: Behandlung erwachsener Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die eine hämolytische Anämie aufweisen, vorbehandelte Patienten) veröffentlicht (1). Die Roche Pharma AG (im Weiteren Roche) vermarktet im gleichen Anwendungsgebiet den Wirkstoff Crovalimab (Piasky®) und nimmt folgend Stellung bezüglich der Nutzenbewertung von Iptacopan.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Roche

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 16.	Validität des Endpunkts Transfusionsvermeidung In seiner Bewertung zur Patientenrelevanz und Validität des Endpunkts Transfusionsvermeidung erkennt der G-BA an, dass die Verabreichung von Transfusionen in der Studie APPLY-PNH nach präspezifizierten Kriterien erfolgte und diese Kriterien weitestgehend den Empfehlungen aus der Querschnittsleitlinie der Bundesärztekammer zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten (2020) entsprechen (2). Dennoch könne nicht abschließend beurteilt werden, inwieweit im Versorgungsalltag Transfusionen bei Hb-Werten < 7 g/dl regelhaft ohne Vorhandensein von Symptomen verabreicht werden. Vorgeschlagene Änderung: Die charakteristische Symptomatik einer PNH ist die chronische hämolytische Anämie. Die Symptome der Anämie wie zum Beispiel Schwäche, Tachykardie, Kreislaufstörungen und Belastungsdyspnoe können durch die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten gelindert werden. Aus diesem Grunde empfehlen auch die Leitlinien für Patientinnen und Patienten mit hämolytischer PNH	Der Endpunkt Transfusionsfreiheit war definiert als der Anteil der Personen, die zwischen Woche 2 und Woche 24 der RCP keine Transfusion von Erythrozytenkonzentrat (EK) erhielt bzw. keines der folgenden Kriterien für die Notwendigkeit einer Transfusion erfüllten: • Hämoglobin (Hb)-Wert ≤ 9 g/dl bei Vorliegen klinischer Anzeichen oder Symptome in einem Schweregrad, welche eine Transfusion rechtfertigen. • Hb-Wert ≤ 7 g/dl unabhängig vom Vorliegen klinischer Anzeichen oder Symptome. Viele Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet benötigen regelmäßig Transfusionen. Eine langfristige bzw. nachhaltige Vermeidung von Transfusionen (Transfusionsfreiheit bzw. langfristige Transfusionsvermeidung) unter Einhaltung eines definierten Mindestwertes an Hämoglobin stellt im vorliegenden Anwendungsgebiet ein relevantes Therapieziel dar, mit dem eine Kontrolle der Anämie und von anämiebedingten Symptomen bei gleichzeitigem Verzicht auf Transfusionen erreicht wird. Somit kann eine langfristige Transfusionsfreiheit einen patientenrelevanten Endpunkt im vorliegenden Anwendungsgebiet darstellen.

Stellungnehmer: Roche

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	zusätzlich zu einer komplementinhibierenden Therapie eine supportive Therapie, die auch EK-Transfusionen umfasst (3). Transfusionen können allerdings mit schwerwiegenden unerwünschten Transfusionsreaktionen einhergehen. Darunter z.B. akute allergische Reaktionen, hämolytische Transfusionsreaktionen, transfusionsassoziierte Volumenüberladung, sowie Infektionsgefahr und die Gefahr der Eisenüberladung durch eine fortbestehende Transfusionsbedürftigkeit. Aus den genannten Gründen ist eine Vermeidung von Transfusionen im vorliegenden Anwendungsgebiet patientenrelevant und bedeutet für Patienten, dass Transfusionskomplikationen und -risiken vermieden werden und sie keine anämiebedingten Symptome aufweisen, die eine Transfusion rechtfertigen. Die in der oben genannten Formulierungen zum Ausdruck kommende Skepsis gegenüber den Vorgaben im Studienprotokoll zu Transfusionen ist unzutreffend, da die im Protokoll vorgegebene Transfusionsstrategie klinischer Praxis entspricht und auch im Einklang mit den Querschnittsleitlinien der Bundesärztekammer steht (2). Diese nennt nur bis zu einem Hb-Grenzwert von bis 7 g	Bezüglich der oben beschriebenen Operationalisierung bestehen Unsicherheiten dahingehend, dass der Beginn der Erhebung zu Woche 2 insgesamt kritisch gesehen wird, da Ereignisse die zuvor eintreten, unberücksichtigt bleiben. Zudem wurden Patientinnen und Patienten, welche die im Studienprotokoll festgelegten Kriterien für eine Transfusion erfüllten, als transfundiert gewertet, unabhängig davon, ob eine Transfusion verabreicht wurde. Somit wurden Personen als Nonresponder („transfundiert“) gewertet, wenn sie die Kriterien zur Transfusion erfüllten, aber tatsächlich keine Transfusion erhielten. Diesbezüglich hat der pharmazeutische Unternehmer mit seiner schriftlichen Stellungnahme weitere Analysen zum Endpunkt Transfusionsfreiheit nachgereicht, von denen im vorliegenden Fall die Auswertungen ab Tag 1 bis Woche 24 zu Patientinnen und Patienten, die tatsächlich eine Transfusion bei gleichzeitig vorliegender Symptomatik erhalten haben, herangezogen wird. Dabei zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Iptacopan.

Stellungnehmer: Roche

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	/dl, dass die Indikation für die Gabe von EK primär anhand der individuellen klinischen Symptomatik bei Patienten mit chronischen Anämien gestellt werden sollte. Spezifischere Vorgaben für die Gruppe der PNH-Patienten werden nicht gemacht. Für die größte Gruppe von Patienten mit chronischer Anämie im Rahmen einer malignen Erkrankung gilt ebenfalls ein Hb-Wert unter 7 bis 8 g /dl als Transfusionstrigger. Auch im Rahmen von akuten Anämien werden als restriktiver Transfusionstrigger 7 g/dl, 7,5 g/dl oder 8 g/dl angegeben, je nach Entität und in Abhängigkeit von Komorbiditäten (2). Zudem ist anzumerken, dass die in der Studie APPLY-PNH präspezifizierten Kriterien für eine Transfusion ebenfalls als Kriterien in allen anderen bisherigen Phase III-Studien im Anwendungsgebiet der PNH der letzten Jahre, die in Zusammenarbeit mit Indikationsexperten aufgesetzt werden, entsprechen (4–7). Auch die Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGTI) hat bereits 2019 in ihrer Stellungnahme und in der Anhörung zur Nutzenbewertung von Ravulizumab auf	

Stellungnehmer: Roche

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	die bereits damals gleich formulierte Skepsis in der Nutzenbewertung des IQWiG Stellung genommen und geschlussfolgert, dass „die in diesen Formulierungen zum Ausdruck kommende Skepsis gegenüber den Vorgaben im Studienprotokoll zu Transfusionen unzutreffend sei, die vorgegebene Transfusionsstrategie der klinischen Praxis entspräche und auch im Einklang mit den Querschnittsleitlinien stehe (8, 9). Basierend auf den Empfehlungen der Bundesärztekammer, die auch von den Experten bestätigt wurde, ist Roche der Ansicht, dass die in der Studie APPLY-PNH definierten Vorgaben zur Transfusionsstrategie der klinischen Praxis entspricht und als angemessen betrachtet werden können.	
S. 18.	Operationalisierung und Bewertung des Endpunkts FACIT-Fatigue In seiner Bewertung zum Endpunkt FACIT-Fatigue führt der G-BA aus, dass die Operationalisierung des Endpunkts nachvollziehbar sei. Allerdings würden Angaben, in welcher Reihenfolge die Patient-Reported Outcomes (PRO) administriert, fehlen. Gemäß G-BA sei dadurch unklar, welchen Effekt das möglicherweise zuvor erfolgte Ausfüllen des PGIS auf das Ausfüllen des FACIT-Fatigue hatte.	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Roche

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Vorgeschlagene Änderung: Aus der Nutzenbewertung gehen keine weiterführenden Informationen hervor, worauf die Aussage des G-BA beruht, dass die Reihenfolge des Ausfüllens der PRO Fragebögen einen Effekt auf die Bewertung hat. Auch in bisherigen Studien im vorliegenden Anwendungsgebiet wurden meist mehrere PRO Fragebögen erhoben. In der Operationalisierung wurden keine Angaben über die Reihenfolge, in der diese ausgefüllt werden sollten, angegeben. Dies wurde seitens G-BA bzw. IQWiG in den entsprechenden Nutzenbewertungsverfahren nicht bemängelt (10–12). Auch im damaligen Beratungsgespräch vom 22.11.2017 zum Wirkstoff R07112689 (Crovalimab) zur Behandlung der Paroxysmalen Nächtlichen Hämoglobinurie wurden bei der Frage nach im Anwendungsgebiet patientenrelevanten Endpunkten keinerlei Angaben dazu gemacht, in welcher Reihenfolge die PRO Fragebögen administriert werden sollen (13). Da sich aus dem vorliegenden Anwendungsgebiet kein Hinweis ergibt, dass die Reihenfolge, in der die PRO Fragebögen ausgefüllt werden, einen Einfluss auf die Bewertung hat, ist Roche der Ansicht, dass die Operationalisierungen beider Endpunkte ausreichend dargestellt sind.	

Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Wirkstoff: Iptacopan: Anwendungsgebiet: Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH), vorbehandelte Patienten, 2024.
2. Bundesärztekammer. Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten: Gesamtnovelle 2020 in der vom Vorstand der Bundesärztekammer auf Empfehlung des Wissenschaftlichen Beirats am 21.08.2020 beschlossenen Fassung.
3. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie e.V. Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH), 2023.
4. Latour RP de, Szer J, Weitz IC, Röth A, Höchsmann B, Panse J et al. Pegcetacoplan versus eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (PEGASUS): 48-week follow-up of a randomised, open-label, phase 3, active-comparator, controlled trial. *Lancet Haematol*; 9(9):e648-e659, 2022. doi: 10.1016/S2352-3026(22)00210-1.
5. Alexion Pharmaceuticals, Inc. Protocol ALXN2040-PNH-301 Amendment 6.3 (US) 08 Aug 2022: A Phase 3 Study of Danicopan (ALXN2040) as Add-on Therapy to a C5 Inhibitor (Eculizumab or Ravulizumab) in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Who Have Clinically Evident Extravascular Hemolysis (EVH), 2022.
6. Novartis Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Iptacopan (Fabhalta®) Modul 4A: Vorbehandelte erwachsene Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die eine hämolytische Anämie aufweisen, 2024.
7. Alexion Pharmaceuticals, Inc. PROTOCOL ALXN1210-PNH-301: A PHASE 3, RANDOMIZED, OPEN-LABEL, ACTIVE-CONTROLLED STUDY OF ALXN1210 VERSUS ECULIZUMAB IN COMPLEMENT INHIBITOR-NAÏVE ADULT PATIENTS WITH PAROXYSMAL NOCTURNAL HEMOGLOBINURIA (PNH), 2021.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss. Zusammenfassende Dokumentation: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ravulizumab, 2020.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss. Wortprotokoll mündliche Anhörung: Wirkstoff: Ravulizumab, 2019.
10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. A19-59 - Ravulizumab - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Version 1.0, 2019.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Wirkstoff: Pegcetacoplan, 2023.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Wirkstoff: Danicopan, 2024.
13. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2017-B-202, 2017.

5.3 Stellungnahme der Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Datum	21. Oktober .2024
Stellungnahme zu	Gemeinsamer Bundesausschuss, Berlin 2024 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 (Fabhalta®) Anwendungsgebiete: Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH), vorbehandelte und nicht vorbehandelte Patienten Datum der Veröffentlichung: 1. Oktober 2024 Version 1.1 (vorbehandelte Patienten) und Version 1.0 (nicht vorbehandelte Patienten)
Stellungnahme von	<i>Swedish Orphan Biovitrum GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: SOBI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Gegenstand der vorliegenden Stellungnahme ist die Nutzenbewertung von Iptacopan (Fabhalta[®]) gemäß § 35a SGB V durch den G-BA, die am 01.10.2024 veröffentlicht wurde [1, 2]. Die zugrundeliegende Nutzenbewertung dient der Bewertung des Zusatznutzens von Iptacopan im Anwendungsgebiet Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH), vorbehandelte und nicht vorbehandelte Patienten. Die Swedish Orphan Biovitrum GmbH (im Folgenden Sobi genannt) ist in Besitz der Vermarktungsrechte von Pegcetacoplan für den europäischen Markt, welches sowohl zur Behandlung von Komplement-vorbehandelten und nicht-vorbehandelte PNH-Patienten eingesetzt wird. Da es im Rahmen dieses Verfahrens um die Beantwortung grundsätzlicher Fragen geht, die für die derzeitige sowie die zukünftige Therapie der PNH von allgemeiner Bedeutung sind, beteiligt sich Sobi im aktuellen Stellungnahmeprozess zu Iptacopan. Im Folgenden nimmt Sobi Stellung zu Aspekten des Studiendesigns bei nicht Komplementtherapie-vorbehandelten PNH-Patienten sowie zur Wirksamkeit und Sicherheit von C3-Inhibitoren wie im Dossier des pharmazeutischen Herstellers dargestellt.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: SOBI

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 43, Nutzenbewertung für nicht-vorbehandelte Patienten	Zitate aus der Nutzenbewertung: Nutzenbewertung für nicht-vorbehandelte Patienten, Seite 43 [2]: „Ein Großteil der Studienzentren lag in asiatischen Ländern, sodass 67,5 % der eingeschlossenen Personen asiatischer Abstammung waren. Die Hälfte der Studienpopulation wurde dabei als „chinesisch“ klassifiziert. Es liegen Studien vor, die Unterschiede in den Charakteristika von asiatischen und nicht-asiatischen Patientinnen und Patienten mit PNH zeigen sowie Hinweise zu einer möglicherweise unterschiedlichen Pathogenese bezüglich Hämolyse und deren Begleit-komplikationen [17,20]. Der hohe Anteil einer asiatischen Population kann die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext einschränken.“ Anmerkung: Bei der PNH handelt es sich um eine sehr seltene Erkrankung mit einer Inzidenz von etwa 1,3 Fällen pro 1 Millionen Einwohner [3]. Diese Seltenheit der Erkrankung führt zu Herausforderungen bei der Patientenrekrutierung, insbesondere für Studien bei therapie-naiven Patienten. Vor diesem Hintergrund ist es aus Sicht von Sobi nachvollziehbar, dass die Studie vornehmlich in asiatischen Ländern durchgeführt wurde, in denen C5-Inhibitoren nicht zur Verfügung stehen und somit eine effizientere Rekrutierung von	Die Studie APPEX berücksichtigt ferner retrospektive Fallberichte von Personen aus Europa. Der Großteil der Teilnehmenden der Studie APPOINT-PNH kam jedoch aus dem asiatischen Raum und gehörte zu 50 % einer chinesischen Population an. Auf Basis der vorliegenden Unterlagen kann nicht ausgeschlossen werden, dass strukturelle Unterschiede in den Baseline-Charakteristika und in der Initiierung einer Behandlung im Versorgungsalltag zwischen der asiatischen und der europäischen Population vorliegen könnten.

Stellungnehmer: SOBI

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	therapienaiven PNH-Patienten erleichtert wird. Durch dieses Vorgehen können Komplementinhibitor-naive Patienten in der Studienpopulation besser abgebildet werden, gleichzeitig kommt die Therapie auch solchen Patienten zu Gute, für die ein besonders hoher ungedeckter medizinischer Bedarf besteht. Zwar stimmt Sobi zu, dass eine Extrapolation der Wirksamkeit und Sicherheit aus einer nicht-europäischen Studie auf eine europäische Population nicht zwangsläufig gegeben ist. Allerdings können geeignete Daten unterstützend für die Diskussion zur Extrapolation, wie z.B. ein Vergleich der Baseline-Charakteristika und Krankheitsmerkmale der Studienpopulation mit einer vergleichbaren europäischen Population, herangezogen werden. Dieses Vorgehen ist aus Sicht Sobis ein adäquates Vorgehen zur Einschätzung der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext und für Studien bei sehr seltenen Erkrankungen üblich [4]. Trotz dieser Herausforderungen bei der Patientenrekrutierung bzw. bei der Wahl der Länder für die Studie und der Studienzentren wäre es aus Sicht Sobis zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit des Wirkstoffs bei therapie-naiven PNH-Patienten dennoch möglich gewesen, ein vergleichendes Studiendesign aufzusetzen. So liegen mit der PRINCE Studie für Pegcetacoplan und	

Stellungnehmer: SOBI

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	ALXN1210-PNH-301 Beispiele für Studien mit vergleichendem Design bei Komplementtherapie-naiven PNH-Patienten vor [4].	
Seite 27 Modul 3 A sowie Seite 26 Modul 3B	Zitat aus Modul 3 A Seite 27 sowie Modul 3B Seite 26 [5, 6]: „Pegcetacoplan ist der erste zugelassene proximale Komplementinhibitor, der als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit PNH, die eine hämolytische Anämie haben, angewendet wird [45]. Der Wirkstoff übt eine breite Hemmwirkung auf die Komplementkaskade aus und ermöglicht dadurch eine Kontrolle der intra- und extravasalen Hämolyse bei PNH-Patienten. Eine bedeutsame Nebenwirkung unter der Therapie mit Komplementinhibitoren ist die Durchbruchhämolyse [66, 71], deren Rate bzw. Symptomschwere unter Pegcetacoplan im Vergleich zur C5-Inhibition teilweise deutlich erhöht ist [53, 72, 73]. Zu den möglichen Gründen gehört, dass Pegcetacoplan eine kürzere Halbwertszeit als Anti-C5-Antikörper besitzt, weshalb die Einhaltung des Dosierungsschemas entscheidend bzw. ein Nicht-Einhalten schneller zu einem Wiederaufflammen von Symptomen führen kann [71]. Zudem resultiert eine unvollständige proximale Komplementinhibition durch die Aktivität der C5-Konvertase in	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: SOBI

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	einer Amplifikation der Ausbildung des MAC [71]. Die unvollständige Blockade von C3 zieht nun eine erhebliche Verstärkung der intravasalen Hämolyseaktivität nach sich. Die beschriebene Durchbruchhämolyse-Konstellation kann mit LDH-Werten von > 10 x ULN einhergehen [1]. Potenzielle Auslöser dieser Durchbruchhämolysen sind oft Komplement-aktivierende Bedingungen wie Infektionen. Eine ausgedehnte PNH-Klonggröße von Werten > 90 % tritt häufig bei Patienten unter der Behandlung mit Pegcetacoplan auf und kann den Schweregrad der Durchbruchhämolyse zusätzlich verstärken [1]. Die Größenzunahme des Anteils der GPI-defizienten Erythrozyten ist dabei Ausdruck der Therapieeffizienz. Eine Reduktion der extravasalen und intravasalen Hämolyse zieht eine deutlich verlängerte Lebenszeit dieser Zellen nach sich [1].“ Anmerkung: Sobi stimmt den Ausführungen des pUs insofern zu, dass es auch unter proximaler Komplementinhibition zu Durchbruchhämolysen kommen kann. Grundsätzlich kann eine Durchbruchhämolyse unter jeder Komplementinhibition auftreten; hierbei wird unterschieden, ob diese aufgrund suboptimaler Dosisspiegel eines Komplement-inhibitors (pharmakokinetische Durchbruchhämolyse) oder durch	

Stellungnehmer: SOBI

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Komplementverstärkende Ereignisse (pharmakodynamische Durchbruchhämolyse) ausgelöst wird [3]. Der Ausführung des pUs bezüglich der Rate an Durchbruchhämolysen unter Pegcetacoplan im Vergleich zu C5-Inhibitoren widerspricht Sobi und verweist an dieser Stelle auf die Daten der PEGASUS-Studie, in der deutlich gezeigt wurde, dass unter Pegcetacoplan-Therapie weniger Durchbruchhämolysen aufgetreten sind als im Vergleichsarm unter Eculizumab (10% vs. 23%). Zur Symptomschwere dieser Ereignisse lassen sich anhand der Studiendaten keine Rückschlüsse ziehen [7]. In diesem Kontext ist es wichtig anzuführen, dass Behandlungsanweisungen für den Umgang mit Durchbruchhämolysen unter proximaler Inhibition zur Verfügung gestellt werden. Hierfür liegen für Pegcetacoplan bereits erste Daten in Form von real-world Daten sowie aus einer post-hoc Analyse der PEGASUS-Patienten vor [3, 8, 9]. Dennoch sieht Sobi es als es wichtig an, weitere Daten zum Umgang mit Durchbruchhämolysen für alle proximale Komplementinhibitoren zu sammeln, d.h. neben Pegcetacoplan auch für Iptacopan und Danicopan.	

Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung von Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach §35 a Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 & 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo. Wirkstoff: Iptacopan. Anwendungsgebiet: Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH), vorbehandelte Patienten. Version 1.1. 2024. [Letzter Zugriff: 17.10.2024]; URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7775/2024-07-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Iptacopan_D-1075_vorbehandelte-Patienten_V1.1.pdf.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung von Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach §35 a Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 & 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo. Wirkstoff: Iptacopan. Anwendungsgebiet: Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH), nicht-vorbehandelte Patienten. Version 1.0. 2024. [Letzter Zugriff: 17.10.2024]; URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7776/2024-07-01_Nutzenbewertung-G-BA_Iptacopan_D-1075_nicht-vorbehandelte-Patienten.pdf.
3. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH) - Leitlinie. 2024. [Letzter Zugriff: 17.10.2024]; URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/paroxysmale-naechtlische-haemoglobinurie-pnh/@@guideline/html/index.html>.
4. Swedish Orphan Biovitrum GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Pegcetacoplan (Aspaveli(R)). Modul 4B. Nicht vorbehandelte erwachsene PNH-Patienten, die eine hämolytische Anämie haben. 2024. [Letzter Zugriff: 21.10.2024]; URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7705/2024_05_31_Modul4B_Pegcetacoplan.pdf.
5. Novartis Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Modul 3 A. Vorbehandelte erwachsene Patienten mit PNH, die eine hämolytische Anämie aufweisen. 2024. [Letzter Zugriff: 21.10.2024]; URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7769/2024_06_26_Modul3A_Iptacopan.pdf.
6. Novartis Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Modul 3 B. Nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit PNH, die eine hämolytische Anämie aufweisen. 2024. [Letzter Zugriff: 21.10.2024]; URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7770/2024_06_26_Modul3B_Iptacopan.pdf.
7. Hillmen P, Szer J, Weitz I, Roth A, Hochsmann B, Panse J, Usuki K, Griffin M, Kiladjian JJ, de Castro C, Nishimori H, Tan L, Hamdani M, Deschatelets P, Francois C, Grossi F, Ajayi T, Risitano A, and Peffault de Latour R. Pegcetacoplan versus Eculizumab in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. N Engl J Med. 2021; 384(11): 1028-1037.
8. Griffin M, Kelly RJ, Panse J, de Castro C, Szer J, Horneff R, Tan L, Yeh M, and Peffault de Latour R. Management of acute breakthrough hemolysis with intensive pegcetacoplan dosing in patients with PNH. Blood Adv. 2024; 8(7): 1776-1786.
9. Peffault de Latour R, Griffin M, Kelly RJ, Szer J, de Castro C, Horneff R, Tan L, Yeh M, and Panse J. Hemolysis events in the phase 3 PEGASUS study of pegcetacoplan in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood Adv. 2024; 8(11): 2718-2725.

5.4 Stellungnahme der Verbands forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22.10.2024
Stellungnahme zu	Iptacopan (Fabhalta)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.</i> <i>Hausvogteiplatz 13</i> <i>10117 Berlin</i> <i>Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hintergrund Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. Oktober 2024 eine Nutzenbewertung zu Iptacopan (Fabhalta) von Novartis Pharma GmbH veröffentlicht. Das Orphan Drug Iptacopan ist als Monotherapie zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die eine hämolytische Anämie aufweisen. Die G-BA-Geschäftsstelle hat jeweils eine Nutzenbewertung für vorbehandelte und nicht vorbehandelte Patient:innen veröffentlicht. Die Nutzenbewertung für vorbehandelte Patient:innen basiert auf einer randomisiert-kontrollierten Studie. In der zusammenfassenden Darstellung der Ergebnisse sieht die Geschäftsstelle eine Reihe an positiven Effekten in den Endpunktkategorien Morbidität und Lebensqualität. Die Nutzenbewertung für nicht vorbehandelte Patient:innen basiert auf einer einarmigen Studie. Die Ergebnisse werden lediglich deskriptiv dargestellt, wobei eine Reihe an Endpunkten aus der Bewertung ausgeschlossen wird.	
Relevante Teile der zulassungsbegründenden und nutzen-tragenden Evidenz in der Bewertung der G-BA-Geschäftsstelle als nicht bewertungsrelevant eingestuft Festzustellen ist, dass in der Nutzenbewertung des G-BA unter anderem die relevanten Hämoglobinwert-assoziierten Endpunkte nicht berücksichtigt wurden. Der Ausschluss dieser Endpunkte widerspricht u.a. der Feststellung der Zulassungsbehörde, die diese Studienendpunkte als bewertungsrelevant und nutzentragend einstuft.	Co-primäre Endpunkte der Studie waren eine Erhöhung des Hb-Werts um ≥ 2 g/dl sowie auf ≥ 12 g/dl bei gleichzeitiger Transfusionsfreiheit. Die Endpunkte stellen Laborparameter ohne direkten Symptombefund dar und sind nicht per se patientenrelevant.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die ausgeschlossenen Endpunkte sind nach Auffassung des vfa unmittelbar patientenrelevant. Sie sollten in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden. Generell ist zudem zu kritisieren, dass Nichtberücksichtigung der best verfügbaren Evidenz insgesamt der in der Nutzenbewertung verankerten Vorgabe des G-BA widerspricht, eine Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens „auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien“ durchzuführen. Eine Bewertung, in der die zulassungsbegründenden Studienergebnisse ausgeschlossen wird, genügt jedoch nicht dieser Vorgabe. Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt vielmehr auf Basis eines selektiven Ausschnitts der für die Zulassung relevanten Ergebnisse.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

5.5 Stellungnahme der Alexion Pharma Germany GmbH

Datum	22. Oktober 2024
Stellungnahme zu	Iptacopan (Handelsname: Fabhalta) Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Vorgangsnummer 2024-07-01-D-1075
Stellungnahme von	Alexion Pharma Germany GmbH Landsberger Str. 300, 80687 München

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 01. Oktober 2024 die Nutzenbewertungen zum Wirkstoff Iptacopan (Handelsname Fabhalta) in zwei Patientenpopulationen im Anwendungsgebiet der paroxysmalen nächtlichen Hämoglobinurie (PNH) veröffentlicht [1, 2]. Iptacopan ist zugelassen als eine Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die eine hämolytische Anämie aufweisen [3]. Für die Nutzenbewertung unterscheidet der G-BA zwei Patientenpopulationen: a) Population der Patientinnen und Patienten, die bereits mit einem Komplementinhibitor behandelt wurden (vorbehandelte Patienten) und b) Population der Patientinnen und Patienten, die naiv gegenüber der Behandlung mit einem Komplementinhibitor sind (nicht vorbehandelte Patienten). Iptacopan ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Der pharmazeutische Unternehmer (pU) legt zur Nutzenbewertung für die Population der vorbehandelten Patientinnen und Patienten die APPLY-PNH, eine multizentrische, offene, randomisiert kontrollierte Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit des Faktor-B-Inhibitors Iptacopan im Vergleich zu Eculizumab oder Ravulizumab bei Patienten und Patientinnen mit PNH, die trotz mindestens sechsmonatiger stabiler Behandlung mit Anti-C5-Antikörpern weiterhin eine Anämie (Hämoglobin < 10 g/dl) aufweisen, vor [1]. Für die Population der nicht vorbehandelten Patientinnen und	

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Patienten legt der pU die APPOINT-Studie, eine multizentrische, einarmige, offene klinische Phase-III-Studie in Erwachsenen mit PNH, welche behandlungsnaiv gegenüber der Behandlung mit Komplementinhibitoren sind, vor [2]. Alexion Pharma Germany GmbH vertreibt die ersten zur Behandlung der PNH zugelassenen C5-Inhibitoren Eculizumab (Handelsname Soliris) und Ravulizumab (Handelsname Ultomiris) sowie den Komplementfaktor D-Inhibitor Danicopan (Handelsname Voydeya) als Zusatztherapie zu Eculizumab oder Ravulizumab zur Behandlung der residualen hämolytischen Anämie bei PNH. Daher nimmt Alexion Pharma Germany GmbH gemäß Kap. 5 §19 VerFO G-BA als betroffener pharmazeutischer Unternehmer zu den Aspekten der o.g. Nutzenbewertung Stellung.	
Zur Berücksichtigung patientenrelevanter Endpunkte zur Bewertung des Zusatznutzen Der pharmazeutische Unternehmer hat ein Studienprogramm vorgelegt, in dem eine große Anzahl an Daten für eine seltene Erkrankungen erhoben wurden. In der Studie wurden patientenrelevante Endpunkte, u.a. Lebensqualität mit dem EORTC QLQ-C30, und EQ-5D VAS, FACIT-Fatigue, PGIS und unerwünschte Ereignisse erhoben, die grundsätzlich zur Beurteilung des Zusatznutzens herangezogen werden sollten. Nicht berücksichtigt werden vom G-BA in seiner Nutzenbewertung die zur Bewertung der Morbidität erhobenen Hämoglobinwert-assozierten Endpunkte und der Endpunkt Transfusionsvermeidung.	Hämoglobinwert-assozierte Endpunkte Co-primäre Endpunkte der Studie waren eine Erhöhung des Hb-Werts um ≥ 2 g/dl sowie auf ≥ 12 g/dl bei gleichzeitiger Transfusionsfreiheit.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Aus Sicht des G-BA stellten die Hämoglobinwert-assoziierten Endpunkte Laborparameter ohne direkten Symptombefund dar und wären nicht per se patientenrelevant. Nach Beurteilung des G-BA sind die Ursachen für eine Veränderung im Laborparameter vielfältig und sind nicht ausschließlich begrenzt auf bzw. spezifisch für die PNH. Der Endpunkt Transfusionsvermeidung wird aufgrund von Einschränkungen in der Operationalisierung in seiner Patientenrelevanz als unklar beschrieben [1]. Aus der Perspektive von Alexion, handelt es sich hierbei um in der Indikation PNH etablierte und als patientenrelevante anzuerkennende Parameter und sollten daher in die Nutzenbewertung einbezogen werden. Aus klinischer Sicht, wie in der Onkopedia Leitlinie zur PNH der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) beschrieben, sollte das hämatologische Therapieansprechen bei Patienten mit PNH die Grundlage der Beurteilung des individuellen Therapieansprechens als auch der Maßstab innerhalb von klinischen Studien sein [4]. Gemäß der Onkopedia Leitlinie zur PNH wird der Transfusionsbedarf, Hämoglobin, neben der Retikulozytenzahl und LDH-Wert als wichtiger Blutparameter in der PNH genannt [4]. In der APPLY-PNH Studie und APPOINT Studie werden Hämoglobinwert-assoziierte Endpunkte und der Endpunkt der Transfusionsvermeidung als Morbiditätsparameter untersucht. Dies unterstreicht die klinische Relevanz dieser Parameter und ihre Bedeutsamkeit für die PNH.	Die Endpunkte stellen Laborparameter ohne direkten Symptombefund dar und sind nicht per se patientenrelevant. Transfusionsfreiheit Der Endpunkt Transfusionsfreiheit war definiert als der Anteil der Personen, die zwischen Woche 2 und Woche 24 der RCP keine Transfusion von Erythrozytenkonzentrat (EK) erhielt bzw. keines der folgenden Kriterien für die Notwendigkeit einer Transfusion erfüllten: • Hämoglobin (Hb)-Wert ≤ 9 g/dl bei Vorliegen klinischer Anzeichen oder Symptome in einem Schweregrad, welche eine Transfusion rechtfertigen. • Hb-Wert ≤ 7 g/dl unabhängig vom Vorliegen klinischer Anzeichen oder Symptome. Viele Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet benötigen regelmäßig Transfusionen. Eine langfristige bzw. nachhaltige Vermeidung von Transfusionen (Transfusionsfreiheit bzw. langfristige Transfusionsvermeidung) unter Einhaltung eines definierten Mindestwertes an Hämoglobin stellt im vorliegenden Anwendungsgebiet ein relevantes Therapieziel dar, mit dem eine Kontrolle der Anämie und von anämiebedingten Symptomen bei gleichzeitigem Verzicht auf Transfusionen erreicht wird. Somit kann eine langfristige Transfusionsfreiheit einen patientenrelevanten Endpunkt im vorliegenden Anwendungsgebiet darstellen. Bezüglich der oben beschriebenen Operationalisierung bestehen Unsicherheiten dahingehend, dass der Beginn der Erhebung zu Woche 2 insgesamt kritisch gesehen wird, da Ereignisse die zuvor eintreten, unberücksichtigt bleiben. Zudem wurden Patientinnen und Patienten,

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
In der Literatur wurde gezeigt, dass das Vorhandensein von niedrigen Hb-Werten in Kombination mit klinischen Symptomen einer Anämie sich in erheblichem Maße auf die Lebensqualität der Patienten auswirkt [5, 6]. Klinische Studien haben zudem gezeigt, dass eine Verbesserung des Hb-Wertes direkt mit einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität einhergeht [7, 8, 9]. Die Vermeidung von Transfusionen ist ein patientenrelevanter Endpunkt, da häufige Transfusionen Nebenwirkungen wie eine Eisenüberladung mit sich bringen können, was wiederum Erkrankungen wie u.a. Leberzirrhose, Leberversagen, Kardiomyopathie oder Herzinsuffizienz führen kann [10]. Aufgrund der bekannten Risiken der Transfusion von Erythrozytenkonzentraten und den damit verbundenen, teils schwerwiegenden Konsequenzen bis hin zum Tod, ist die Transfusionsvermeidung als bedeutender patientenrelevanter Endpunkt einzuschätzen, der bereits in früheren Verfahren der Nutzenbewertung als patientenrelevant akzeptiert worden ist [11]. Der Ausschluss der Hämoglobinwert-assoziierten Endpunkte und des Endpunkts Transfusionsvermeidung in beiden Zulassungsstudien ist nach der Auffassung der von Alexion Pharma Germany GmbH nicht sachgerecht. In der Nutzenbewertung sollen die Besonderheiten der jeweiligen Therapiesituation berücksichtigt werden. Insbesondere vor dem Hintergrund der Seltenheit der Erkrankung sind die Anforderung an die Patientenrelevanz eines Endpunktes sachgerecht zu überprüfen und der primäre Endpunkt in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen.	welche die im Studienprotokoll festgelegten Kriterien für eine Transfusion erfüllten, als transfundiert gewertet, unabhängig davon, ob eine Transfusion verabreicht wurde. Somit wurden Personen als Nonresponder („transfundiert“) gewertet, wenn sie die Kriterien zur Transfusion erfüllten, aber tatsächlich keine Transfusion erhielten. Diesbezüglich hat der pharmazeutische Unternehmer mit seiner schriftlichen Stellungnahme weitere Analysen zum Endpunkt Transfusionsfreiheit nachgereicht, von denen im vorliegenden Fall die Auswertungen ab Tag 1 bis Woche 24 zu Patientinnen und Patienten, die tatsächlich eine Transfusion bei gleichzeitig vorliegender Symptomatik erhalten haben, herangezogen wird. Dabei zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Iptacopan.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

- [1] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V, Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO – Wirkstoff: Iptacopan – Anwendungsgebiet: Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie 01.10.2024. Population der vorbehandelten Patienten. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7775/2024-07-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Iptacopan_D-1075_vorbehandelte-Patienten_V1.1.pdf [Zugriff 17.10.2024]
- [2] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V, Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO – Wirkstoff: Iptacopan – Anwendungsgebiet: Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie 01.10.2024. Population der nicht vorbehandelten Patienten. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7776/2024-07-01_Nutzenbewertung-G-BA_Iptacopan_D-1075_nicht-vorbehandelte-Patienten.pdf [Zugriff 17.10.2024].
- [3] Fachinformation Fabhalta 200 mg Hartkapseln, Novartis Pharma GmbH. Stand Oktober 2024. Stand Oktober 2024. Verfügbar unter: [FABHALTA® 200 mg Hartkapseln \(fachinfo.de\)](https://www.fachinfo.de/FABHALTA%20200mgHartkapseln) [Zugriff 18.10.2024].
- [4] Schubert, J., Bettelheim, P., Brümmendorf, T. H., Höchsmann, B., Panse, J. et al. Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH). Onkopedia Leitlinie. Empfehlung der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. [online]. Stand: 09/2024. Verfügbar unter <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/paroxysmale-naechtlische-haemoglobinurie-pnh/@guideline/html/index.html> [Zugriff 17.10.2024].
- [5] Ludwig, H., Strasser, K. Symptomatology of anemia. Seminars in oncology. Elsevier. 2001: 7-14.
- [6] Acaster, S., Dickerhoof, R., DeBusk, K., Bernard, K., Strauss, W. et al. Qualitative and quantitative validation of the FACIT-fatigue scale in iron deficiency anemia. Health and quality of life outcomes 2015; 13(1): 1-10.
- [7] Cella, D., Kallich, J., McDermott, A., Xu, X. The longitudinal relationship of hemoglobin, fatigue and quality of life in anemic cancer patients: results from five randomized clinical trials. Annals of Oncology 2004; 15(6): 979-986.
- [8] Ueda, Y., Obara, N., Yonemura, Y., Noji, H., Masuko, M. et al. Effects of eculizumab treatment on quality of life in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in Japan. International journal of hematology 2018; 107: 656-665.
- [9] de Latour, R. P., Szer, J., Weitz, I. C., Röth, A., Höchsmann, B. et al. Pegcetacoplan versus eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (PEGASUS): 48-week follow-up of a randomised, open-label, phase 3, active-comparator, controlled trial. The Lancet Haematology 2022; 9(9): e648-e659.
- [10] Rasel M, Hashmi MF, Mahboobi SK. Transfusion Iron Overload. 2024 Feb 12. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan–. PMID: 32965817.
- [11] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ravulizumab vom 6. Februar 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4155/2020-02-06_AM-RL-XII_Ravulizumab_D-463_BAnz.pdf [Zugriff 18.10.2024].

5.6 Stellungnahme der DGHO

Datum	23. Oktober 2024
Stellungnahme zu	Iptacopan
Stellungnahme von	<i>DGHO</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																			
1. Zusammenfassung Dies ist das erste Verfahren zu Iptacopan (Fabhalta®) bei Patientinnen und Patienten (Pat.) mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH). Iptacopan ist zugelassen als Monotherapie bei Pat. mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH) und hämolytischer Anämie. Iptacopan hat einen Orphan-Drug-Status. Der Bericht wurde vom G-BA erstellt. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1. Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG <table><tr><th></th><th>G-BA</th><th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th><th colspan="2">IQWiG</th></tr><tr><th>Subpopulationen</th><th>ZVT</th><th>Zusatznutzen</th><th>Ergebnissicherheit</th><th>Zusatznutzen</th><th>Ergebnissicherheit</th></tr><tr><td>-</td><td>-</td><td>beträchtlich</td><td>Anhaltspunkt</td><td>-</td><td>-</td></tr></table>					G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG		Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	-	-	beträchtlich	Anhaltspunkt	-	-	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.	
	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG																			
Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit																		
-	-	beträchtlich	Anhaltspunkt	-	-																		
Unsere Anmerkungen sind: - Die paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH) ist eine seltene, erworbene hämatologische Erkrankung mit variabler klinischer Ausprägung. Therapiestandard ist: - nicht vorbehandelte Pat.: Eculizumab, Ravulizumab, Pegcetacoplan oder Crovalimab - vorbehandelte Pat.: Pegcetacoplan oder Danicopan plus Eculizumab / Ravulizumab - Iptacopan ist ein selektiver Faktor B Inhibitor, der die proximale Komplementkaskade hemmt. Iptacopan wird oral appliziert.																							

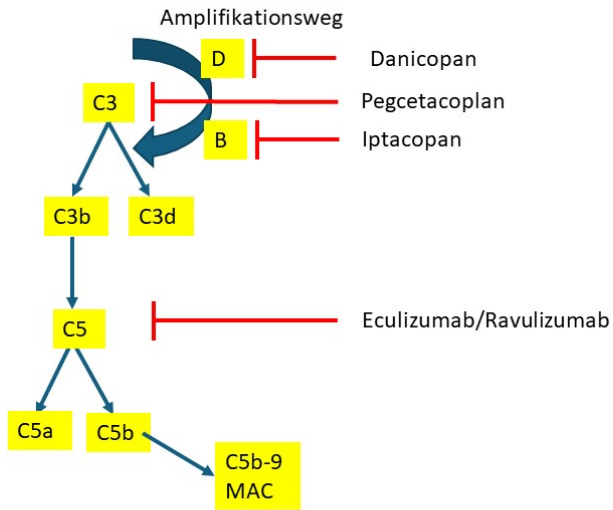
Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
• Basis der frühen Nutzenbewertung von Iptacopan sind diese Studien: ○ nicht vorbehandelte Pat.: APPOINT-PNH, nicht randomisiert ○ vorbehandelte Pat.: APPLY-PNH mit 8:5 Randomisierung vs Eculizumab/Ravulizumab. • Iptacopan führte in APPLY-PNH zu einer hoch signifikanten Steigerung der Rate von Pat. mit einem Anstieg des Hämoglobingehaltes $\geq 2\text{g/dl}$, des Erreichens eines Hämoglobingehaltes $\geq 12\text{g/dl}$ und der Transfusionsfreiheit. Die Raten in der APPOINT-PNH waren vergleichbar. • Iptacopan führte in vier Funktionsskalen zur Steigerung von Parametern der Lebensqualität, zur Linderung der Fatigue-Symptomatik sowie von Dyspnoe. • Schwere unerwünschte Ereignisse waren selten und nicht signifikant häufiger als im Placebo-Arm. Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse fanden nicht statt, insbesondere auch nicht aufgrund von Durchbruchhämolyse. Iptacopan ist eine hochwirksame und gut verträgliche Therapie bei PNH-Pat. mit hämolytischer Anämie. Bei Pat. mit guter Compliance kann Iptacopan den bisherigen Standard von Eculizumab bzw. Ravulizumab ablösen. Der Stellenwert im Vergleich zu anderen, neu verfügbaren proximalen Inhibitoren ist unklar.	
2. Einleitung Bei der paroxysmalen nächtlichen Hämoglobinurie (PNH) handelt es sich um eine seltene erworbene Erkrankung hämatopoetischer Stammzellen des Knochenmarks. Die Erkrankung verläuft klinisch variabel. Charakteristisch sind eine intravasale Hämolyse, eine Thrombophilie, mit der Neigung zu Thrombosen in typischer und atypischer Lokalisation und eine Zytopenie, die in ihrer Ausprägungsform von einer milden, subklinischen Zytopenie bis hin zu einer schweren Panzytopenie (aplastische Anämie/PNH-Syndrom) reichen kann [1, 2]. Neben typischen Anämiesymptomen (z.B. Belastungs-Dyspnoe) leiden Pat. mit hämolytischer PNH vor allem unter Fatigue- und Hämolyse-assoziierten Symptomen wie Bauchschmerzen oder Schluckbeschwerden.	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGHO

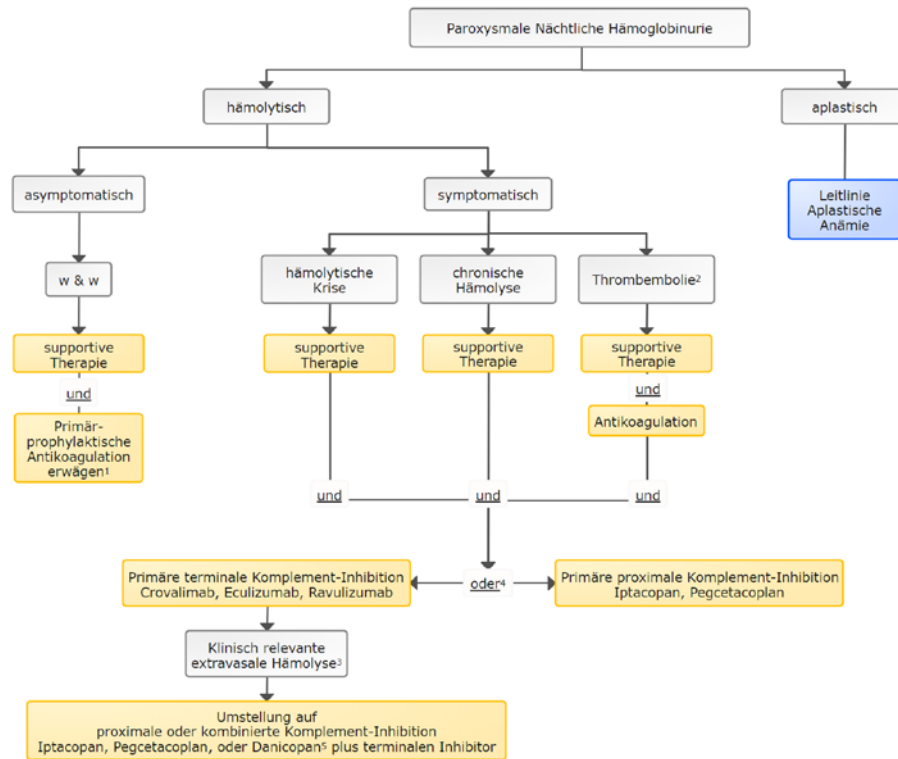
Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Prävalenz wird auf 16 Fälle/1 Million Einwohner und eine Inzidenz von ungefähr 1,3 Fällen/1 Million Einwohner (Daten aus Großbritannien/Frankreich) geschätzt. Für Prävalenz und Inzidenz der PNH in Deutschland liegen keine verlässlichen epidemiologischen Daten vor. Aufgrund Ihrer klinischen Heterogenität ist davon auszugehen, dass sie eher „unterdiagnostiziert“ ist [3]. Grundlage der paroxysmalen nächtlichen Hämoglobinurie ist/sind eine oder mehrere Mutationen im PIG-A-Gen in den multipotenten hämatopoetischen Stammzellen des Knochenmarks. Da die Mutation(en) erworben ist/sind, sind nicht alle Stammzellen des Knochenmarks betroffen, und es entsteht eine sogenannte Mosaiksituation. Die Folge der GPI-Defizienz auf einem signifikanten Anteil peripheren Blutzellen ist ein Fehlen von sogenannten komplementregulierenden Proteinen, insbesondere auf der Oberfläche von Erythrozyten. Wichtig zu nennen sind hier CD55, der sogenannte ‚Decay accelerating factor (DAF)‘, bzw. CD59, der ‚Membrane-Inhibitor of reactive lysis (MIRL)‘. Bei Komplementaktivierung sind die Erythrozyten somit, aufgrund des konstitutiven Fehlens von Transmembran-verankerten Molekülen, sensibel gegenüber der terminalen Komplement-vermittelten Lyse durch den Membranangriffskomplex (MAC). Da nahezu alle PNH-spezifischen Symptome bei einem isolierten CD59-Defekt beschrieben sind, kommt hierbei dem CD59-Molekül eine entscheidende Rolle in der klinischen Symptomatik zu. Abbildung 1 stellt die pharmakologischen Angriffspunkte der aktuell zugelassenen und verfügbaren Komplement-Inhibitoren dar. Abbildung 1: Komplement-Inhibition [1]	

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Proximale Komplement-Inhibition  Terminale Komplement-Inhibition	
3. Stand des Wissens Die Therapie der PNH erfolgt symptomorientiert. Bei asymptomatischen Pat. wird in Deutschland, Österreich und der Schweiz eine abwartende Haltung empfohlen, ggf. mit primärprophylaktischer Antikoagulation in therapeutischer Dosierung. Auch bei symptomatischen Pat. ohne relevante Hämolyse, respektive Anämie steht zunächst die symptomorientierte Therapie im Vordergrund. Sie umfasst die Substitution mit Erythrozytenkonzentraten, die Gabe von Folsäure und ggf. auch Vitamin B12, die orale Substitution von Eisen bei einem Mangel, die frühzeitige und konsequente Antibiotikatherapie bakterieller Infekte, sowie eine effektive	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Antikoagulation in Risikosituationen. Oft entwickeln symptomatische Pat. allerdings im Verlauf rasch eine behandlungsbedürftige hämolytische PNH. Eine effektive Therapiestrategie stellt die Inhibition des terminalen Komplementsystems dar. Standard bei symptomatischen Pat. ist die Gabe von Eculizumab [4] oder von Ravulizumab [5, 6]. Der aktuelle Therapiealgorithmus ist in Abbildung 2 dargestellt [1]. Abbildung 2: Therapiealgorithmus für die paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH) [1]	



¹ Antikoagulation siehe Kapitel [6.2.1.2](#)

² Venöse Thrombembolien bzw. Z. n. stattgehabter venöser Thromboembolie oder erhöhtes Risiko (siehe Kapitel [4.1.2](#))

Im Fall eines thromboembolischen Ereignisses als PNH Erstmanifestation ist eine unmittelbare Unterbrechung der intravasalen Hämolyse (IVH) notwendig. Dies gelingt nach bisheriger Datenlage am zuverlässigsten durch die Gabe eines wirksamen terminalen Komplementinhibitors (z.B. Ravulizumab), da u.a. Thrombin direkt C3 und C5 aktivieren kann und auch Plasmin C5 aktiviert und so eine rasche C5-Blockade sinnvoll ist [[41](#), [42](#)];

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
³ Als klinisch relevante extravasale Hämolyse gilt die symptomatische Anämie mit oder ohne Transfusionsbedarf für mindestens drei Monate unter Therapie mit C5-Inhibitoren bei gleichzeitig bestehender signifikanter Retikulozytose und Hämolysezeichen (siehe auch Kapitel 6.2.3.4). ⁴ Entscheidungen zur Wahl der Erstlinientherapie sowie auch bei der Umstellung der Therapie von einem terminalen zu einem proximalen Komplement-Inhibitor sind oft schwierig und unübersichtlich. Ebenso ist die gewonnene Evidenzlage für eine solche Auswahl oft nicht ausreichend, dagegen sind Komplikationen bei der Behandlung im erweiterten Angebot der Komplement-Inhibition nicht einfacher geworden. Daher empfehlen die Autoren der Leitlinie eine vierwöchentlich stattfindende virtuelle Onlinekonferenz zum Thema PNH, Knochenmarkversagens-Erkrankungen und Aplastische Anämie (Teams-basierte Online-Konferenz. Bei Interesse Kontaktaufnahme mit Frau Jana Küpper; Tel.: 0241-80-80732; jkuopper@ukaachen.de). Ebenso sollten die Pat. mit PNH im Internationalen IPIG-Register und Pat. mit erworbener oder hereditärer AA und anderen Aplastischen Syndromen des Erwachsenenalters innerhalb des neu etablierten deutschen AABMF-Registers geführt werden. Dies gilt für alle, insbesondere aber die Pat., die mit den neu entwickelten Substanzen behandelt werden. Siehe auch Kapitel 6.2.3.7 und 6.2.3.8. ⁵ Danicopan ist zugelassen nur in Kombination mit Eculizumab oder Ravulizumab, nicht jedoch mit sonstigen Inhibitoren der terminalen Komplementkaskade Unter der Blockade mit C5-Inhibitoren kommt es mit einem Anteil von bis 80% der Pat. zu einer fortbestehenden Anämie [7]. Etwa ein Drittel der Pat. bedürfen unter C5-Inhibitor Therapie weiterhin Transfusionen [8]. Bei einigen dieser Pat. liegt eine begleitende Knochenmarkinsuffizienz vor, so dass nicht ausreichend Erythrozyten gebildet werden. Je ausgeprägter eine solche Markinsuffizienz ist, desto geringer sind auch die Aussichten, die Anämie durch Komplement-Blockade zu verbessern. Bei vielen dieser Pat. mit fortbestehender Anämie entwickelt sich unter C5-Inhibition jedoch eine klinisch relevante extravasale Hämolyse, gekennzeichnet durch eine Beladung von Erythrozyten mit C3-Fragmenten (Opsonisierung) und dann positivem Coombs-Test für C3d. Ebenso kommt es dabei zu einer signifikanten Hyperbilirubinämie und Retikulozytose. Charakteristisch ist, dass dabei die LDH als Hämolyseparameter nicht signifikant erhöht ($\leq 1,5$ UNL) ist. In den zurückliegenden Jahren wurden Inhibitoren der proximalen Komplementkaskade, darunter auch Inhibitoren von C3 entwickelt. Zugelassen wurden (in zeitlicher Reihenfolge): Pegcetacoplan, Danicopan und	

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																									
Iptacopan. Die Wirksamkeit von Iptacopan beruht auf einer effizienten Bindung an die aktive Stelle von Faktor B und sein katalytisch aktives Fragment Bb. Daten zum Einsatz von Iptacopan bei Pat. mit PNH und hämolytischer Anämie sind in Tabelle 3 zusammengefasst. Tabelle 3: Daten zu Iptacopan bei Pat. mit PNH <table> <tr> <th>Studie</th><th>Pat.</th><th>Kontrolle</th><th>Neue Therapie</th><th>N¹</th><th>Hb-Wert rel. Anstieg²</th><th>Hb-Wert abs. Anstieg³</th><th>Transfusionsvermeidung⁴</th></tr> <tr> <td>APPOINT-PNH [9]</td><td>PNH, nicht vorbehandelt</td><td>-</td><td>Iptacopan</td><td>33</td><td>92</td><td>63</td><td>98</td></tr> <tr> <td>APPLY-PNH [9]</td><td>PNH, vorbehandelt</td><td>Eculizumab oder Ravulizumab</td><td>Iptacopan</td><td>97</td><td>2 vs 82⁵ p < 0,001</td><td>2 vs 69 p < 0,001</td><td>26 vs 95 p < 0,0001</td></tr> </table> ¹ N – Anzahl Pat.; ² Erhöhung um ≥ 2g/dl bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung, Rate in %; ³ Erhöhung auf ≥ 12g/dl bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung; ⁴ Anzahl Pat. mit Transfusionsfreiheit, in %; ⁵ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie; ⁶ Relatives Risiko für neue Therapie; ⁶ n.s. – nicht signifikant; Aufgrund der vorliegenden Daten wurde Iptacopan von der FDA im August, von der EMA im Mai 2024 zugelassen.						Studie	Pat.	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	Hb-Wert rel. Anstieg ²	Hb-Wert abs. Anstieg ³	Transfusionsvermeidung ⁴	APPOINT-PNH [9]	PNH, nicht vorbehandelt	-	Iptacopan	33	92	63	98	APPLY-PNH [9]	PNH, vorbehandelt	Eculizumab oder Ravulizumab	Iptacopan	97	2 vs 82 ⁵ p < 0,001	2 vs 69 p < 0,001	26 vs 95 p < 0,0001		
Studie	Pat.	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	Hb-Wert rel. Anstieg ²	Hb-Wert abs. Anstieg ³	Transfusionsvermeidung ⁴																								
APPOINT-PNH [9]	PNH, nicht vorbehandelt	-	Iptacopan	33	92	63	98																								
APPLY-PNH [9]	PNH, vorbehandelt	Eculizumab oder Ravulizumab	Iptacopan	97	2 vs 82 ⁵ p < 0,001	2 vs 69 p < 0,001	26 vs 95 p < 0,0001																								

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. Dossier und Bewertung von Iptacopan 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie Aufgrund des Orphan-Drug-Status wurde keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Standard in Deutschland bei Pat. mit PNH und hämolytischer Anämie ist - nicht vorbehandelt: Eculizumab, Ravulizumab, Pegcetacoplan oder Crovalimab - vorbehandelt: Pegcetacoplan oder Danicopan plus Eculizumab / Ravulizumab	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.
	4. 2. Studien Basis der Nutzenbewertung sind die Daten von zwei internationalen Studien: - nicht vorbehandelt: Phase-II-Studie APPOINT-PNH - vorbehandelt: Phase-III-Studie APPLY-PNH mit 8:5 Randomisierung zugunsten des Verum-Arms. Deutsche Zentren waren an beiden Studien beteiligt. Der zweite Datenschnitt in APPLY-PNH erfolgte am 31. März 2023. Die Ergebnisse wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [9].	Für die Nutzenbewertung von Iptacopan als Monotherapie liegen hinsichtlich der Population der therapienaiven Erwachsenen mit PNH, die eine hämolytische Anämie aufweisen, Ergebnisse aus der abgeschlossenen, multizentrischen, einarmigen Phase III-Studie APPOINT- PNH zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vor. Zudem legt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier einen indirekten Vergleich dieser

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigegefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. 3. Endpunkte 4. 3. 1. Mortalität Mortalität war kein Endpunkt der beiden Zulassungsstudien. In beiden Studien trat kein Todesfall im Beobachtungszeitraum auf.	Daten gegenüber retrospektiven Vergleichskohorte APPEX vor. Der vorgelegte indirekte Vergleich wird aufgrund der limitierten Datenverfügbarkeit, der unklaren Strukturgleichheit und Vergleichbarkeit der Population der Studie APPOINT-PNH mit der externen Vergleichskohorte APPEX sowie der unzureichenden Confounder-Adjustierung mittels der verwendeten Propensity-Score-Methoden als nicht valide bewertet. Der indirekte Vergleich wird daher für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns der Studie APPOINT-PNH, lässt sich auf Basis der Studienergebnisse keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens treffen.
	4. 3. 2 Morbidität 4. 3. 2. 1. Transfusionsfreiheit Charakteristische Symptomatik einer PNH ist die chronische hämolytische Anämie mit Transfusionsbedarf in Abhängigkeit vom klinischen Bild. In APPOINT-PNH bestand bei 98% der Pat. kein Transfusionsbedarf. In APPLY-PNH wurde die Transfusionsfreiheit von 26% im Kontrollarm auf 95% gesteigert.	
	4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome Daten zur Patienten-berichteten Symptomatik wurden auf der Basis der randomisierten Studie APPLY-PNH bewertet. Eingesetzt wurden hier die validierten Fragebögen FACIT-Fatigue, PGIS und EORTC QLQ-C30 und EQ-5D VAS. Im FACIT-Fatigue zeigte sich eine Verbesserung um ≥ 8 Punkte unter der Therapie mit Iptacopan mit 53,8 vs 16,5% in der Kontrolle (RR 3,23, $p < 0,001$).	In der Gesamtschau stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Iptacopan als Monotherapie zur Behandlung von therapienaiven Erwachsenen mit PNH, die eine hämolytische Anämie aufweisen, als nicht quantifizierbar ein, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die Ergebnisse im EORTC QLQ-C30 bestätigten die Verbesserung der Fatigue-Symptomatik mit 69,4 vs 39,5% (RR 1,74; p < 0,001). Auch für Dyspnoe zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Iptacopan (RR 1,74; p < 0,001). Verbesserungen um ≥ 10 Punkte wurden bei den Skalen zur körperlichen Funktion, zur Rollenfunktion, zur emotionalen Funktion und zum allgemeinen Gesundheitsstatus / Lebensqualität dokumentiert. In der EQ-5D VAS ergab sich ein Vorteil für Iptacopan hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes mit einem Mittelwert von 4,25 (p < 0,001). Der geschätzte Anteil von Pat. mit einer Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte war unter Iptacopan mit 47,4 vs 11,0% höher als in der Kontrolle.	Für die Nutzenbewertung von Iptacopan als Monotherapie liegen hinsichtlich der Population der vorbehandelten Erwachsenen mit PNH, die eine hämolytische Anämie aufweisen, Ergebnisse aus der abgeschlossenen, multizentrischen, offenen, randomisiert-kontrollierten Phase III-Studie APPLY-PNH zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vor. In der Studie wurde Iptacopan gegenüber einer Fortführung der Therapie mit Eculizumab oder Ravulizumab verglichen.
	4. 3. 3. Laborparameter: Hb-Wert Die Steigerung des Hämoglobinwertes um ≥ 2g/dl war einer der beiden koprimären Endpunkte der Zulassungsstudien. In APPOINT-PNH wurde dieser Endpunkt bei 92% der Pat. erreicht. In APPLY-PNH wurde dieser Endpunkt bei 82% der Pat. im Iptacopan-Arm vs 2% im Kontrollarm erreicht. Zweiter koprimärer Endpunkt war das Erreichen eines Hämoglobinwertes von ≥ 12g/dl. In APPOINT-PNH wurde dieser Endpunkt bei 63% der Pat. erreicht.	Hinsichtlich der Mortalität traten in der Studie APPLY-PNH keine Todesfälle auf. In der Endpunktkategorie Morbidität zeigen sich Vorteile bezüglich des Endpunkts Transfusionsfreiheit, des Symptoms Fatigue sowie beim allgemeinen Gesundheitszustand, die insgesamt als eine deutliche Verbesserung der Morbidität bewertet werden. Bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen Vorteile bei der körperlichen Funktion,

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	In APPLY-PNH wurde dieser Endpunkt bei 69% der Pat. im Iptacopan-Arm vs 2% im Kontrollarm erreicht.	Rollenfunktion, emotionalen Funktion und beim globalen Gesundheitsstatus vor, die insgesamt als eine deutliche Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bewertet werden.
	4. 3. 4. Nebenwirkungen Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse im CTCAE Grad 3/4 betrug 10% im Iptacopan- vs 14% im Placebo-Arm. Die Gesamtrate Therapie-bezogener unerwünschter Ereignisse in APPLY-PNH lag bei 82 vs 80%, in APPOINT-PNH bei 92%. ein Pat. in einem der Iptacopan-Arme brach die Therapie aufgrund von unerwünschten Ereignissen ab, eine Pat. brach aufgrund von Schwangerschaft ab. Nebenwirkungen, die in APPLY-PNH häufiger unter Iptacopan als in der Kontrolle auftraten, waren Kopfschmerzen mit 16 vs 3%, Diarrhoe mit 15 vs 6%, Nasopharyngitis mit 11 vs 6% und Übelkeit mit 10 vs 3%. Eine Durchbruchhämolyse trat in den ersten 24 Wochen bei 3 vs 17% auf. Insgesamt waren es unter Iptacopan 11 Ereignisse / 100 Patientenjahre vs 66,9 Ereignisse / 100 Patientenjahre in der Kontrolle.	Bei den Nebenwirkungen lassen sich insgesamt weder Vor- noch Nachteile von Iptacopan gegenüber Ravulizumab oder Eculizumab ableiten. In der Gesamtbewertung wird bei der Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens auf Basis der deutlichen Vorteile von Iptacopan gegenüber einer Fortführung der Therapie mit Eculizumab oder Ravulizumab (C5-Komplementinhibitoren) von einer eingeschränkten Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie APPLY-PNH auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen. Dem liegt zugrunde, dass insbesondere unter Berücksichtigung der Aussagen klinischer Experten im Stellungnahmeverfahren bei Patientinnen und Patienten mit klinisch signifikanter extravasaler Hämolyse, gekennzeichnet insbesondere durch eine persistierende Anämie, Retikulozytose und

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		vorhandene Symptomatik, statt einer Fortführung der terminalen Komplementinhibition (C5-Komplementinhibitoren) eine Umstellung der Therapie zu einer proximalen Komplementinhibition (C3-Komplementinhibitoren) den aktuellen Versorgungsstandard darstellt. Diesbezüglich wurden in die Studie APPLY-PNH anämische Patientinnen und Patienten mit einem Hb-Wert von unter 10 g/dl eingeschlossen, von denen circa 63 % der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und circa 69 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm zu Baseline PNH-assoziierte Symptome aufwiesen. Über die Hälfte der Patientinnen und Patienten beider Studienarme wies zudem eine Transfusionshistorie in den letzten 6 Monaten vor Randomisierung auf. Die Retikulozytenzahl betrug zu Baseline in beiden Studienarmen im Median über 150×10^9 Zellen pro Liter. Somit ist davon auszugehen, dass für einen großen Teil der Patientinnen und Patienten der Studie APPLY-PNH die unveränderte Fortführung der Therapie mit Ravulizumab oder Eculizumab nicht

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		den aktuellen deutschen Versorgungsstandard abbildet. Aufgrund dieser relevanten Limitation lässt sich in der Gesamtbewertung der vorliegenden Ergebnisse das Ausmaß des Zusatznutzens insgesamt nicht mit hinreichender Sicherheit quantifizieren. Dabei werden die Vorteile von Iptacopan gegenüber einer Fortführung der Therapie mit Eculizumab oder Ravulizumab hinsichtlich der Verbesserung der Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität als deutliche Verbesserungen bewertet. In der Gesamtschau stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Iptacopan als Monotherapie zur Behandlung von vorbehandelten Erwachsenen mit PNH, die eine hämolytische Anämie aufweisen, als nicht quantifizierbar ein, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.
	4. 4. Bericht des G-BA Der Bericht des G-BA ist deskriptiv. Signifikante Unterschiede zugunsten von Iptacopan werden bei Parametern der Lebensqualität gesehen. Der Bericht des G-BA enthält keinen Vorschlag zur Festlegung des Zusatznutzens.	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	5. Kombinationstherapie Iptacopan wird als Monotherapie gegeben.	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.
	6. Diskussion Die Einführung von Inhibitoren der proximalen Komplementkaskade hat zu einer signifikanten Verbesserung in der Therapie von Pat. mit PNH mit hämolytischer Anämie geführt. Auch Iptacopan führt zu - Anstieg des Hämoglobingehaltes - Reduktion des Transfusionsbedarfs - einer geringen Rate an Durchbruchhämolysen - Verbesserung der Lebensqualität. Im Kontext dieser frühen Nutzenbewertung sind insbesondere zwei Aspekte kritisch zu diskutieren bzw. bezüglich der praktischen Versorgung zu beachten:	Hämoglobinwert-assoziierte Endpunkte Co-primäre Endpunkte der Studie waren eine Erhöhung des Hb-Werts um ≥ 2 g/dl sowie auf ≥ 12 g/dl bei gleichzeitiger Transfusionsfreiheit. Die Endpunkte stellen Laborparameter ohne direkten Symptombefund dar und sind nicht per se patientenrelevant. Transfusionsfreiheit Der Endpunkt Transfusionsfreiheit war definiert als der Anteil der Personen, die zwischen Woche 2 und Woche 24 der RCP keine Transfusion von Erythrozytenkonzentrat (EK) erhielt bzw. keines der folgenden Kriterien für die Notwendigkeit einer Transfusion erfüllten:

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<u>Endpunkte</u> <u>Hämoglobingehalt</u> In der frühen Nutzenbewertung wird bei der Morbidität der Endpunkt Hämoglobin (Hb) koprimärer Endpunkt mit Hb-Erhöhung um mindestens 2 g/dl bzw. mindestens 12 g/dl und die gleichzeitige Transfusionsvermeidung mit „<i>fehlende Patientenrelevanz</i>“ bewertet. Hämoglobin ist zwar ein Laborparameter, korreliert aber mit Anämie-Symptomen und Fatigue. Dies sind Symptome, welche in erheblichem Maße die Morbidität der Pat. bestimmen [10, 11]. Weitere Symptome, welche für die Pat. relevant sind, werden durch die Hämolyse bedingt. Bei der PNH besteht eine Korrelation zwischen der Hämolyse-Aktivität und dem Hämoglobinwert – insoweit keine hämatopoetische Insuffizienz vorliegt. Letztere war bei den Pat. in der Alphastudie durch die Einschlusskriterien ausgeschlossen. Somit kann in der Quintessenz Hämoglobin als in hohem Maße Patienten-relevanter Parameter gesehen werden, welcher direkt mit der hämolytischen Aktivität und der Anämie-Symptomatik korreliert und damit in dem ganzen Spektrum PNH-bedingter Symptome. Es war auch gerade die residuelle Anämie, welche trotz des Erfolgs der terminalen Komplementinhibition in vielen Fällen besteht, welche zur Entwicklung weiterer proximal wirkender Komplementinhibitoren geführt hat [12, 13]: Bei etwa 18 bis 35 % der mit terminalen Komplementinhibitoren behandelten Patienten verbleibt eine Anämie [14-16]. Dies kann auf einer pharmakokinetische Durchbruchhämolyse, einer pharmakodynamischen Durchbruchhämolyse oder ein zugrunde liegendes Knochenmarkversagen zurückzuführen sein [17]. Insbesondere das Auftreten einer extravasalen Hämolyse (EVH) ist eine wichtige Folge der C5-Blockade. C3-Fragmente	• Hämoglobin (Hb)-Wert ≤ 9 g/dl bei Vorliegen klinischer Anzeichen oder Symptome in einem Schweregrad, welche eine Transfusion rechtfertigen. • Hb-Wert ≤ 7 g/dl unabhängig vom Vorliegen klinischer Anzeichen oder Symptome. Viele Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet benötigen regelmäßig Transfusionen. Eine langfristige bzw. nachhaltige Vermeidung von Transfusionen (Transfusionsfreiheit bzw. langfristige Transfusionsvermeidung) unter Einhaltung eines definierten Mindestwertes an Hämoglobin stellt im vorliegenden Anwendungsgebiet ein relevantes Therapieziel dar, mit dem eine Kontrolle der Anämie und von anämiebedingten Symptomen bei gleichzeitigem Verzicht auf Transfusionen erreicht wird. Somit kann eine langfristige Transfusionsfreiheit einen patientenrelevanten Endpunkt im vorliegenden Anwendungsgebiet darstellen.

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	können sich immer noch an PNH-Erythrozyten binden, denen die Expression des GPI-verankerten Proteins CD55 fehlt, sodass die C3-Aktivierung nicht gehemmt wird [14, 18, 19]. Die extravasale Hämolyse kann somit den klinischen Nutzen der C5-Hemmung verringern [14, 18, 19]. Das häufige Auftreten extravasaler Hämolyse bei effizienter Blockade der terminalen Komplementinaktivierung durch C5-Inhibitoren hat zur Entwicklung proximal wirkender Komplementinhibitoren geführt, die genau diese extravasale Hämolyse verhindern sollen [12, 13], darunter Pegcetacoplan [20], Iptacopan [21] und Danicopan [22]. Bezeichnenderweise war in allen entsprechenden Zulassungsstudien die Verbesserung der Anämie (Hb-Anstieg um einen bestimmten Differenzbetrag gegenüber dem Ausgangswert und/oder über einen definierten Zielwert) der primäre Endpunkt [20 - 22]. Dies bedeutet, dass alle Studien die Verbesserung der Anämie als patientenrelevanten Endpunkt in den Fokus gestellt hatten. Die vor der Behandlung mit den proximalen Inhibitoren bestehende Anämie ist für die Patienten klinisch relevant und beeinträchtigt die Lebensqualität. Daher ist die Verbesserung der Anämie –gemessen an dem Parameter Anämie- ein klinisch relevanter Endpunkt. Im Hinblick auf die angestrebte Kontrolle der Hämolyse (sowohl extravasal als auch intravasal) und mit Blick auf klinische Relevanz war es somit folgerichtig in diesen Studien Hämoglobin als klinisch relevanten Endpunkt zu wählen. <u>Transfusionsbedarf</u> Ein weiteres wichtiges Kriterium für den Therapieerfolg und auch mit Relevanz für die Patienten ist die Vermeidung von Transfusionen. Der Transfusionsbedarf korreliert mit der hämolytischen Aktivität. Insoweit gilt die oben schon vorgetragene Argumentation bezüglich der Patientenrelevanz.	Bezüglich der oben beschriebenen Operationalisierung bestehen Unsicherheiten dahingehend, dass der Beginn der Erhebung zu Woche 2 insgesamt kritisch gesehen wird, da Ereignisse die zuvor eintreten, unberücksichtigt bleiben. Zudem wurden Patientinnen und Patienten, welche die im Studienprotokoll festgelegten Kriterien für eine Transfusion erfüllten, als transfundiert gewertet, unabhängig davon, ob eine Transfusion verabreicht wurde. Somit wurden Personen als Nonresponder („transfundiert“) gewertet, wenn sie die Kriterien zur Transfusion erfüllten, aber tatsächlich keine Transfusion erhielten. Diesbezüglich hat der pharmazeutische Unternehmer mit seiner schriftlichen Stellungnahme weitere Analysen zum Endpunkt Transfusionsfreiheit nachgereicht, von denen im vorliegenden Fall die Auswertungen ab Tag 1 bis Woche 24 zu Patientinnen und Patienten, die tatsächlich eine Transfusion bei gleichzeitig vorliegender Symptomatik erhalten haben, herangezogen wird.

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	In der Bewertung des G-BA wird weiter festgestellt: „Der Analysezeitraum für die Transfusionsvermeidung in der RCP beschränkt sich auf 22 Wochen (Woche 2 bis Woche 24). Es ist unklar, ob sich daraus Aussagen zur langfristigen Vermeidung von Bluttransfusionen ableiten lassen.“ Bei PNH ohne hämatopoetische Insuffizienz ist die Anämie und die in Konsequenz daraus entstehende Transfusionsbedürftigkeit durch das Ausmaß der intravasalen Hämolyse und der extravasalen Hämolyse bedingt. Damit ist die Lebensdauer der Erythrozyten wesentlich verkürzt und bei Patienten mit hoher hämolytischer Aktivität können damit auch Erythrozytentransfusionen in kurzen Intervallen erforderlich sein. Eine Vermeidung von Erythrozytentransfusionen nach 24 Wochen ist daher durchaus indikativ für die Kontrolle der hämolytischen Aktivität. Erfahrungen in der terminalen Komplementinhibition haben gezeigt, dass Transfusionsunabhängigkeit nach einem frühen Beobachtungszeitpunkt sehr gut auch mit Transfusionsfreiheit im langfristigen Verlauf korrelierte [23]. Auch bei proximalen Inhibitoren wurde dies bestätigt: In der PEGASUS-Studie mit dem proximalen C3-Inhibitor Pegcetacoplan wurden nach 16 Wochen Transfusionsfreiheit bei 85 % der Pegcetacoplan-behandelten Patienten berichtet (im Vergleich zu nur 15 % in der Vergleichsgruppe mit Eculizumab-Therapie) [24]. In der offenen Verlängerungsphase über 48 Wochen wurde ein hohes Niveau der Transfusionsfreiheit bei den Pegcetacoplan-behandelten Patienten beibehalten (73 %) [25]. Dies gilt auch für die Kombinationstherapie aus proximalem Faktor-D-Inhibitor Danicoplan und terminaler C5-Inhibition mit Ravulizumab oder Eculizumab: In der Alpha-Studie wurde nach 12 Wochen eine Transfusionsfreiheit bei 83 % der Patienten beobachtet (im Vergleich von nur 38 % bei Patienten, welche nur eine terminale Komplementinhibition erhielten (P = 0,0004) [22]. In der	Dabei zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Iptacopan.

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	weiteren Beobachtung in einer Long-Term-Extension wurde dies auch nach 24 Wochen bestätigt: Die C5-Inhibitor plus Danicopan-behandelten Patienten behielten auch bis Woche 24 ein hohes Maß an Transfusionsfreiheit (78 %) und die nach der 12-Wochen-Periode von C5-Inhibitor-Therapie plus Placebo auf C5-Inhibitor plus Danicopan-umgestellten Patienten zeigten dann nach 24 Wochen ebenfalls ein hohes Maß an Transfusionsfreiheit (90 %), nachdem diese Gruppe in der ersten 12-wöchigen Studienphase unter C5-Inhibition plus Placebo lediglich 38 % Transfusionsfreiheit zeigte [26] (Update vorgestellt bei der Jahrestagung der American Society of Hematology, Dezember 2023). Auch in Studien mit Iptacopan gab es keinen Unterschied in der Transfusionsvermeidung, welche bei der initialen Auswertung [21] und nach einer Verlängerungsperiode beschrieben wurde [27]. Somit ist in der Gesamtbewertung festzustellen: der Erythrozyten-Transfusionsbedarf bei Patienten mit hämolytischer PNH ist Ausdruck hämolytischer Aktivität. Die Verbesserung der Kontrolle der Hämolyse führt sehr rasch zu einer Reduktion des Transfusionsbedarfs. Für verschiedene Komplement-Inhibitoren wurde in mehreren Verlaufsuntersuchungen gezeigt, dass kurzfristige Hämolysekontrolle und Reduktion des Transfusionsbedarfs auch mit entsprechender langfristiger Transfusionsfreiheit korreliert. Insoweit ist der in der APPLY-Studien nach 24 Wochen durch Iptacopan gezeigte Nutzen in der Transfusionsfreiheit nicht nur statistisch signifikant, sondern auch langfristig klinisch bedeutsam. <u>Compliance und Arzneimittelinteraktionen</u>	

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	• Iptacopan wird zweimal täglich oral im Abstand von 12 Stunden eingenommen. • Seitens der Pat. ist eine besonders hohe Adhärenz und Compliance bezüglich der regelmäßigen und regelrechten, oralen Medikamenteneinnahme zur Vermeidung von Durchbruchhämolysen erforderlich. • Beim Wechsel von Eculizumab zu Iptacopan sollte die Behandlung mit Iptacopan nicht später als 1 Woche nach der letzten Eculizumab-Dosis eingeleitet werden, beim Wechsel von Ravulizumab zu Iptacopan nicht später als 6 Wochen, besser aber 4 Wochen nach der letzten Ravulizumab-Dosis eingeleitet werden. • Die gleichzeitige Anwendung von Iptacopan mit starken Induktoren von CYP2C8, UGT1A1, PgP, BCRP und OATP1B1/3 wird wegen der Möglichkeit einer verringerten Wirksamkeit von Iptacopan nicht empfohlen. Iptacopan ist eine hochwirksame und gut verträgliche Therapie bei PNH-Pat. mit hämolytischer Anämie. Bei Pat. mit guter Compliance wird Iptacopan zu einem der neuen Standards in der Therapie der PNH werden.	

Literaturverzeichnis

1. Schubert J et al.: Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie, Onkopedia, Juni 2023, Aktualisierung September 2024. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/paroxysmale-naechtliche-haemoglobinurie-pnh/@@guideline/html/index.html>
2. Späth-Schwalbe E, Schrezenmeier H, Heimpel SH: [Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Clinical experiences with 40 patients at one center over 25 years]. Dtsch Med Wochenschr 120:1027-1033, 1995. PMID: 7628314
3. Hillmen P, Lewis SM, Bessler M et al.: Natural history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. N Engl J Med 333:1253-1258, 1995. PMID: 7566002
4. Hillmen P, Hall C, Marsh JC et al.: Effect of eculizumab on hemolysis and transfusion requirements in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. N Engl J Med 350:552-559, 2004. PMID: 14762182
5. Röth A, Rottinghaus ST, Hill A et al.: Ravulizumab (ALXN1210) in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: results of 2 phase 1b/2 studies. Blood Adv 2:2176-2185, 2018. DOI: [10.1182/bloodadvances.2018020644](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2018020644)
6. Kulasekararaj AG, Hill A, Rottinghaus ST et al.: Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in C5-inhibitor-experienced adult patients with PNH: the 302 study. Blood 133:540-549, 2019. DOI: [10.1182/blood-2018-09-876805](https://doi.org/10.1182/blood-2018-09-876805)
7. Versmold K, Alashkar F, Raiser C et al.: Long-term outcomes of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria treated with eculizumab in a real-world setting. Eur J Haematol 111:84-95, 2023. DOI: [10.1111/ejh.13970](https://doi.org/10.1111/ejh.13970)
8. Risitano AM, Marotta S, Ricci P, et al.: Anti-complement Treatment for Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Time for Proximal Complement Inhibition? A Position Paper From the SAAWP of the EBMT. Front Immunol 10:1157, 2019. DOI: [10.3389/fimmu.2019.01157](https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01157)
9. Peffault de Latour R, Röth A, Kulasekararaj AG et al.: Oral Iptacopan Monotherapy in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. N Engl J Med 390:994-1008, 2024. DOI: [10.1056/NEJMoa2308695](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2308695)
10. Schrezenmeier H, Muus P, Socie G et al.: Baseline characteristics and disease burden in patients in the International Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Registry. Haematologica 99:922-929, 2014.
11. 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 99:1505-1514, 2020.
12. Risitano AM, Peffault de LR, Marano L, Frieri C: Discovering C3 targeting therapies for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Achievements and pitfalls. Semin Immunol 59:101618, 2022.
13. Risitano AM, Frieri C, Urciuoli E, Marano L: The complement alternative pathway in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: From a pathogenic mechanism to a therapeutic target. Immunol Rev 313:262-278, 2023.
14. Risitano AM, Marotta S, Ricci P et al.: Anti-complement Treatment for Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Time for Proximal Complement Inhibition? A Position Paper From the SAAWP of the EBMT. Front Immunol 10:1157, 2019. DOI:

15. Debureaux PE, Kulasekararaj AG, Cacace F et al.: Categorizing hematological response to eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a multicenter real-life study. *Bone Marrow Transplant* 56:2600-2602, 2021.
16. Hillmen P, Muus P, Röth A et al.: Long-term safety and efficacy of sustained eculizumab treatment in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Br J Haematol* 162:62-73, 2013.
17. Peffault de LR, Fremeaux-Bacchi V, Porcher R et al.: Assessing complement blockade in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria receiving eculizumab. *Blood* 125:775-783, 2015
18. Risitano AM, Notaro R, Marando L et al.: Complement fraction 3 binding on erythrocytes as additional mechanism of disease in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria patients treated by eculizumab. *Blood* 113:4094-4100, 2009.
19. Notaro R, Luzzatto L: Breakthrough Hemolysis in PNH with Proximal or Terminal Complement Inhibition. *N Engl J Med* 387:160-166, 2022.
20. Hillmen P, Szer J, Weitz I et al.: Pegcetacoplan versus Eculizumab in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *N Engl J Med* 384:1028-1037, 2021.
21. Peffault de LR, Röth A, Kulasekararaj AG et al.: Iptacopan Monotherapy in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *N Engl J Med* 390:994-1008, 2024.
22. Lee JW, Griffin M, Kim JS et al.: Addition of danicopan to ravulizumab or eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria and clinically significant extravascular haemolysis (ALPHA): a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet Haematol* 10:e955-e965, 2023.
23. Hillmen P, Muus P, Röth A et al.: Long-term safety and efficacy of sustained eculizumab treatment in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Br J Haematol* 162:62-73, 2013
24. Hillmen P, Szer J, Weitz I et al.: Pegcetacoplan versus Eculizumab in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *N Engl J Med* 384:1028-1037, 2021.
25. de Latour RP, Szer J, Weitz IC et al.: Pegcetacoplan versus eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (PEGASUS): 48-week follow-up of a randomised, open-label, phase 3, active-comparator, controlled trial. *Lancet Haematol* 9:e648-e659, 2022.
26. Kulasekararaj A, Griffin M, Piatek CI et al.: Danicopan as add-on therapy to ravulizumab or eculizumab versus placebo in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and clinically significant extravascular hemolysis: Phase 3 long-term data. *Blood* 142:576-579, 2023.

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Iptacopan (D-1075)

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 11. November 2024
von 11:08 Uhr bis 12:20 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Novartis Pharma GmbH**:

Frau Dr. Howe

Herr Dr. Wasmuth

Herr Dr. Klebs

Herr Jeratsch

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO)**:

Herr Prof. Dr. Wörmann

Herr Prof. Dr. Röth

Herr Prof. Dr. Schrezenmeier

Herr Prof. Dr. Schubert

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Swedish Orphan Biovitrum GmbH**:

Frau Dr. Kiewning

Herr Dr. Flach

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Roche Pharma AG**:

Frau Dr. Luig

Frau Schmidt

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Alexion Pharma Germany GmbH**:

Frau Dr. Wacker

Frau Bindig

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 11:08 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Entschuldigung, wir sind acht Minuten zu spät, aber die vorige Anhörung hat genau sieben Minuten länger gedauert. Insofern haben wir uns jetzt noch eine Pause von einer Minute gegönnt. Ich begrüße Sie ganz herzlich. Wir sind bei Iptacopan zur Behandlung der PNH, Anhörung § 35 a, Markteinführung. Basis ist die Dossierbewertung der Fachberatung Medizin vom 7. Oktober dieses Jahres zu der Stellung genommen haben: zum einen die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, der pharmazeutische Unternehmer Novartis Pharma GmbH, Alexion Pharma Germany, Roche Pharma AG, Swedish Orphan Biovitrum GmbH und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Wir führen auch heute wieder ein Wortprotokoll, deshalb die lästige, gleichwohl unabdingbare Pflicht, die Anwesenheit feststellen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Novartis Pharma müssten anwesend sein Frau Dr. Howe, Herr Dr. Wasmuth, Herr Dr. Klebs und Herr Jeratsch, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Herr Professor Dr. Wörmann, Herr Professor Dr. Röth, Herr Professor Dr. Schrezenmeier und Herr Professor Dr. Schubert, für Swedish Orphan Biovitrum Frau Dr. Kiewning und Herr Dr. Flach

(Frau Dr. Kiewning: Herr Flach ist erkrankt.)

– dann wünschen Sie ihm gute Besserung –, für Roche Pharma Frau Dr. Luig und Frau Schmidt, für Alexion Pharma Germany Frau Dr. Wacker und Frau Bindig sowie für den vfa Herr Dr. Rasch. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist nicht erkennbar.

Ich gebe zunächst dem pU die Möglichkeit, zum Dossier und zu der Dossierbewertung einzuführen. Dann machen wir unsere Frage-und-Antwort-Runde. Wer macht das? Herr Wasmuth?

Herr Dr. Wasmuth (Novartis): Genau, das würde ich machen, Herr Professor Hecken.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann haben Sie das Wort, Herr Dr. Wasmuth.

Herr Dr. Wasmuth (Novartis): Vielen herzlichen Dank für die Einladung zu dieser Anhörung zu Iptacopan. Ich darf zunächst unser Team vorstellen: zu meiner Rechten Frau Magdalena Howe, bei uns in der Medizin für das Thema zuständig, daneben Herr Sven Klebs für das Dossier. Direkt rechts von mir Herr Jeratsch aus der Statistik. Mein Name ist Timo Wasmuth, ich bin bei Novartis für die AMNOG-Dossiers zuständig.

Heute reden wir über Iptacopan. Iptacopan hat den Handelsnamen FABHALTA und wird zur Behandlung erwachsener Patienten mit PNH angewendet. Sie haben es gerade gesagt, Herr Professor Hecken. Ich möchte heute auf zwei Dinge eingehen: kurz den Hintergrund von PNH skizzieren, um damit die Wirkweise von Iptacopan deutlich zu machen. Dann möchte ich auf die wichtigsten Daten zur Wirksamkeit und zur Sicherheit von Iptacopan bei unterschiedlichen Patientengruppen, die wir hier betrachten, eingehen. Zunächst zur PNH:

Bei der PNH handelt es sich um eine seltene Erkrankung. Es ist so, dass hier die roten Blutkörperchen von unserem eigenen Immunsystem, und zwar von dem angeborenen Immunsystem, dem sogenannten Komplementsystem, zerstört werden. Normalerweise haben die roten Blutkörperchen eine Art Schutzschild gegen das Komplementsystem, damit sie nicht angegriffen werden. Bei Menschen mit PNH fehlt dieser Schutz aufgrund eines Gendefekts, und das Komplementsystem greift daher im Grunde irrtümlich die roten Blutkörperchen an und zerstört diese. In schweren Fällen und unbehandelt kann das zu Thrombosen bis hin zum tödlichen Ausgang führen. In jedem Fall ist die Lebensqualität der

Betroffenen massiv beeinträchtigt. Die Patienten leiden unter Fatigue, unter Schwäche, Abgeschlagenheit, Atemnot. Sie können sich vorstellen, das bedeutet, dass sie in ihrem Alltag und ihrem Beruf doch sehr stark eingeschränkt sind und diesen oft nicht mehr bewältigen können.

In den letzten drei Jahren haben sich die therapeutischen Möglichkeiten in großen Schritten verbessert. Zunächst wurde symptomorientiert behandelt. Man hat zusätzlich Eisen und Folsäure gegeben und die zerstörten roten Blutkörperchen wurden durch Transfusionen mit Erythrozytenkonzentrat ersetzt. Dann kam ein ganz wichtiger therapeutischer Schritt, nämlich die C5-Hemmer, die in diese Kettenreaktionen des Komplementsystems einwirken, und das möchte ich Ihnen kurz erklären. C5 ist ein wichtiger Bestandteil dieser Kette. Wenn C5 blockiert wird, wird das Komplementsystem in seiner Wirkung deutlich gebremst. Das heißt, Präparate, die auf C5 abzielen, vermindern den Angriff des Komplementsystems auf die roten Blutkörperchen. Ich habe vorhin von der Thrombosegefahr geredet; diese potenziell tödliche Thrombosegefahr wird dadurch gemindert. Das hat zur Folge, dass diese Patienten zu einer fast normalen Lebenserwartung kommen.

Trotzdem gibt es Grenzen in der Wirkung; denn mehr als die Hälfte der Patienten spricht auf diese Präparate nur unvollständig an. Das heißt, bei denen bleiben weiterhin Belastungen durch die Anämie wie Müdigkeit oder Atemnot. Ein Drittel der Patienten benötigt sogar weiterhin Transfusionen mit all den Nachteilen und Belastungen, die sie mit sich bringen.

Hier brachten die proximalen Komplementinhibitoren einen weiteren Fortschritt und Iptacopan ist ein solcher Komplementinhibitor und setzt etwas früher in der Kettenreaktion des Komplementsystems an, nämlich bei der C3-Aktivierung. Wird C3 nicht aktiviert, kann das Komplementsystem gar nicht erst richtig in Gang kommen. Der Schutz für die roten Blutkörperchen ist damit umfassender. Im Ergebnis befreit Iptacopan somit noch mehr Patienten von den Symptomen wie Fatigue und Atemnot. Auch Transfusionen werden nur selten notwendig.

Wie sehen nun die Daten für Iptacopan in der PNH aus? Hier in der Diskussion reden wir über zwei Patientengruppen, zum einen die nicht vorbehandelten und zum anderen die vorbehandelten Patienten. Wenn wir uns zunächst die nicht Vorbehandelten anschauen, dann sehen wir, dass die Daten, die wir in unserem Dossier eingereicht haben, auf einer einarmigen Zulassungsstudie basieren – das war die APPOINT Studie – und auf einem indirekten Vergleich unter dem Namen APPEX auf Basis von individuellen Patientendaten. Es zeigt sich hier ein Vorteil hinsichtlich der notwendigen Transfusionen. Der Vorteil ist sogar so groß, dass es ein dramatischer Effekt ist; denn unter Anti-C5 gab es fünfmal so viele Patienten mit Transfusionen wie unter Iptacopan. Ebenso zeigten sich Verbesserungen bei der Lebensqualität, das heißt bei Parametern wie Agilität versus Fatigue bzw. Belastbarkeit versus Atemnot. Insgesamt war auch die Verträglichkeit gut.

Nun zu den vorbehandelten Patienten: Wie in der Leitlinie vorgesehen, wurde zunächst bei allen Patienten mit C5-Hemmern begonnen. Dann haben wir in einem RCT-Design auf der einen Seite die Weiterbehandlung mit C5-Hemmern und auf der anderen Seite die Weiterbehandlung mit proximalen Komplementinhibitoren verglichen. Hier zeigten sich deutliche Vorteile für die Gruppe, die mit Iptacopan weiterbehandelt wurde. Ganz konkret benötigten die Iptacopan-Patienten weniger Transfusionen – ein statistisch signifikanter Effekt.

Wir haben mit der Stellungnahme weitere Operationalisierungen dieses Endpunkts vorgelegt. Wir haben die Anregungen, die Sie in der vorläufigen Bewertung gegeben haben, aufgenommen, sind diesen gefolgt. Wir sehen auch in dieser Operationalisierung weiterhin statistisch signifikante Ergebnisse. Die Iptacopan-Patienten berichten von einer deutlich verbesserten Morbidität und Lebensqualität. Sie erlebten sich wacher, agiler, handlungsfreudiger und sie waren belastbarer, weil die Atmung freier, also die Atemnot gelindert war. Das Sicherheitsprofil war dabei vergleichbar den C5-Hemmern.

Lassen Sie mich zusammenfassen: PNH ist eine seltene chronische Erkrankung mit oft hoher Symptomlast und Iptacopan eine wirksame und sichere Therapieoption für diese Patienten mit einem neuen Wirkansatz. Iptacopan führt zu Verbesserungen bei der Transfusionsvermeidung, bei der Krankheitssymptomatik, Fatigue, Atemnot, bei der Lebensqualität sowie des Gesundheitszustandes und das bei einem ausgewogenen Sicherheitsprofil. Zentrale Therapieziele im vorliegenden Indikationsgebiet werden damit erreicht. Deshalb gehen wir in der Gesamtschau von einem beträchtlichen Zusatznutzen für Iptacopan aus. – Vielen Dank, und wir freuen uns jetzt auf die Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dankeschön, Herr Dr. Wasmuth, für diese Einführung. Die erste Frage geht an die Kliniker. Sie schreiben in Ihrer Stellungnahme, dass bei guter Compliance die Möglichkeit bestünde, dass Iptacopan den bisherigen Standard von Eculizumab und Ravulizumab ablösen könne und der Stellenwert im Vergleich zu anderen neu verfügbaren proximalen Inhibitoren unklar sei. Da laufen noch verschiedene Verfahren. Aber da möchte ich ansetzen. Sie führen in Ihrer schriftlichen Stellungnahme aus, dass seitens der Patientinnen und Patienten eine besonders hohe Adhärenz und Compliance bezüglich der peroralen Einnahme erforderlich sei, insbesondere hinsichtlich der Vermeidung von Durchbruchhämolysen. Haben Sie bis heute erste Erfahrungen aus der klinischen Praxis? Ist das in die Richtung etwas solider beurteilbar? – Herr Wörmann, Sie haben sich als Erster gemeldet. Herr Wörmann, Sie haben das Wort.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Vielen Dank. Ich mache nur die kurze Einführung. Sie merken, dass wir in relativ großer Stärke hier sind, mit vier Vertretern für eine Fachgesellschaft. Wir sehen durchaus die Chance, dass der bisherige Standard durch dieses Präparat abgelöst wird. Das sage ich so deutlich, weil das nach meiner Rechnung das mindestens vierte neue Präparat ist, das wir mit Ihnen hier diskutieren, und das für eine eigentlich seltene Erkrankung. Ich bin durchaus ein wenig stolz darauf, dass es für so eine sehr seltene Indikation trotzdem gelungen und auch durchgeführt worden ist, eine randomisierte Studie zu machen. Der kritische Punkt hier ist einmal die Wirksamkeit. Dazu werden wir die Diskussion noch einmal aufgreifen müssen, die wir bei fast jeder dieser Anhörungen hatten, nämlich was der Endpunkt für die Patienten ist. Da geht es um die Frage des Wertes von Hämoglobinanstieg und der Transfusionsfreiheit und es geht es um das, was aus der Rückmeldung der Verordner kam, dass es eine besondere Compliance braucht, auch bei der Umstellung von bisher intravenösen Präparaten, also direkt vor Ort zu applizierenden und komplett der Entlassung in die häusliche Betreuung.

Kurz zu den Teilnehmern, die wir hier haben: Professor Röth ist Zweitautor des „New England Journal“-Papers gewesen. Herr Professor Schubert ist Erstautor der „Onkopedia“-Leitlinie, und Herr Schrezenmeier ist im positiven Sinne der älteste PNH-Experte in unserer Runde, den wir haben. Jetzt weiß ich nicht, wer von Ihnen anfangen möchte. Ich glaube, Herr Schubert hat sich zuerst gemeldet, aber das entscheiden Sie natürlich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich habe Herrn Schubert gesehen. Dann fangen wir mit ihm an und dann gehen wir zu Herrn Schrezenmeier und anschließend zu Herrn Röth. Herr Schubert bitte.

Herr Prof. Dr. Schubert (DGHO): Vielen Dank. Ich möchte betonen, dass es sich hier um ein außerordentliches Medikament handelt. Es ist so, dass alle proximalen Inhibitoren eine Form von Lebensqualitätsgewinn gezeigt haben, sodass wir an der Stelle substanzklassenspezifisch wirklich diese Form von Verbesserung der Therapie verzeichnen können. Es gab kürzlich eine Veranstaltung, an der Kollegen aus dem gesamten Bundesgebiet teilgenommen haben. Dort kam eigentlich von allen Seiten die Mitteilung, dass das wirklich eine gewaltige Wendung im Krankheitsgeschehen oder im Krankheitserleben der Patienten ist. Will heißen, manche Patienten gaben an – das hat der Kollege aus München so formuliert –, dass sie sich wie neu geboren fühlen. Ich glaube, an der Stelle muss man ein Stück weit vielleicht zwischen dem differenzieren, was Hb-technisch erreicht wird. Es ist sehr eindrucksvoll, dass sich der mittlere

Hb-Wert unter der Therapie mit Iptacopan in den Normbereich bewegt, wo im Prinzip eigentlich in der APPLY Studie anämische Patienten, also unter dem C5-Inhibitor, eingeschlossen worden sind, sodass hier ein sehr deutlicher und signifikanter Anstieg stattgefunden hat.

Aber das, was wirklich bei den Patienten ankommt – und da nehme ich gerne Ihren Impuls von vor Jahren einmal auf, als Sie gesagt haben, sie behandeln doch nicht etwa Laborwerte – ist, dass wir in diesem Fall Patienten haben, die davon echt profitieren, das heißt, die Patienten, die noch diese starke Fatigue haben, die sie oft erheblich beeinträchtigt. Selbst wenn es ein Patient arrangiert bekommt – ich habe zum Beispiel einen Patienten, der seinen Arbeitstag in vier Stunden morgens einteilt, dann eine Stunde Mittagsschlaf und vier Stunden nachmittags. Seitdem er auf Iptacopan umgestellt ist, kennt er diese Beeinträchtigung nicht mehr und kann einfach weiterarbeiten, genauso wie er mit seinen Kumpels im Erzgebirge die Berge auf dem Fahrrad erklimmen kann. Das ist in der Form ein Lebensqualitätsgewinn für die Patienten, den man an dieser Stelle wirklich erwähnen kann.

Sie hatten die Frage gestellt, wie das mit der Compliance und der Adhärenz dieser Patienten aussieht, ob sie, wenn sie die Medikamente, sagen wir einmal, nicht regelmäßig einnehmen, dann Durchbruchhämolysen erleben. Möglicherweise sind wir in diesem Fall noch ein Stück weit zu früh, denn die Patienten, die in die klinischen Studien eingebracht worden sind, sind vor allem die adhärenenten Patienten. Ich denke aber, wenn man das Kollektiv der PNH-Patienten insgesamt betrachtet, dann ist die Bereitschaft zur Adhärenz aufgrund der zurückliegenden Symptome außergewöhnlich hoch. Es ist auch, sagen wir einmal, sicherlich nicht mit dem Patienten vergleichbar, der ein Blutdruckmedikament einnimmt und das abends einmal vergisst, sondern die wissen genau, was passiert, wenn sie das Medikament auslassen, sodass diese Gefahr an der Stelle, glaube ich, zu relativieren ist. Aber wir haben keine große Datenlage, auf die wir zurückgreifen können. Es wird wahrscheinlich hinterher im Rahmen des Registers zu erheben sein, inwieweit das eine wirklich echte Rolle spielt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Schubert, für diese Darstellung. Herr Professor Schrezenmeier, bitte schön, dann Herr Professor Röth.

Herr Prof. Dr. Schrezenmeier (DGHO): Viele Aspekte wurden von Herrn Wörmann und Herrn Schubert schon angesprochen. Sie hatten spezifisch nach der Compliance gefragt. Es ist sicherlich erforderlich, dass insbesondere bei diesem Medikament eine sehr konsequente Compliance vorliegt. Auf das Risiko der Durchbruchhämolysen hat Herr Schubert hingewiesen. Dahinter steht die Auswirkung der Therapie, dass der relative Anteil der Erythrozyten mit dem PNH-Defekt unter der Therapie ansteigt. Das ist durchaus ein Ausdruck der Wirksamkeit des Iptacopans - der Faktor B-Inhibition - führt aber gleichzeitig dazu, dass ein höherer Anteil vulnerabler Zellen vorliegt und nicht nur ein höherer relativer Anteil, sondern auch als Ausdruck der Wirksamkeit, wie die Hämoglobin-Daten zeigen, steigt die absolute Erythrozytenmasse an. In dieser Situation ist die konsequente Komplementinhibition erforderlich.

Da das Problem bekannt ist, erkannt ist, ist es sicher auch zu managen. Aber wichtig ist, dass das wirklich bei Patienten, bei Behandlern unabhängig von der jeweiligen Vorerfahrung mit PNH konsequent umgesetzt wird. Jörg Schubert hat gerade gesagt, die Patienten wissen genau, was passiert, wenn sie eine Medikationslücke hätten. Ob sie das wirklich immer so genau wissen, das, denke ich, ist unsere Aufgabe und die des pharmazeutischen Unternehmers, mit entsprechenden Informationsmaterialien der behandelnden Ärzte sicherzustellen, dass der Unterschied zum Beispiel zur Blutdruckmedikation, wie Jörg Schubert es ausgeführt hat, wirklich klar ist.

Herr Wörmann hat Hämoglobin genannt und dass in Analogie zu entsprechenden Stellungnahmen in anderen Verfahren der Anstieg der Hämoglobin-Konzentration beachtet werden sollte. Dazu will ich noch kurz ein paar Worte sagen. Das ist in der veröffentlichten Bewertung nicht in die Nutzenbewertung einbezogen worden. Klar, da sind wir bei der Frage:

Behandeln wir Laborwerte? Aber es setzt sich doch durch, dass gerade Hämoglobin sowohl im relativen Anstieg gegenüber dem Ausgangswert als auch in der absolut erreichten Konzentration ein sehr wichtiger Parameter für die Bewertung von Therapieeffekten mit Komplementinhibition bei PNH ist. Denn über den Hämoglobinwert erfassen wir sowohl die Auswirkungen einer Inhibition auf die terminale und die proximale Komplementaktivierung, damit das Phänomen der extravasalen Hämolyse, das wir jüngst auch in anderen Bewertungsverfahren diskutiert haben, und damit wirklich eine umfassende Behandlung der Pathomechanismen, die hier vorliegen, und Hb ist, das haben viele Untersuchungen gezeigt, mit der Lebensqualität gut korreliert.

Es kommt sicher nicht von ungefähr, dass die Schlüsselstudien, die zur Zulassung von neuen Substanzen führten, die PECGASUS Studie für Pegcetacoplan, die ALPHA Studie für Danicopan und jetzt auch APPLY und APPOINT für Iptacopan, jeweils Hämoglobin, entweder als Delta zum Ausgang oder absoluten Wert oder beides kombiniert als coprime Endpunkte, als primären Endpunkt hatten. Ich glaube, das reflektiert durchaus, dass das von den Experten jeweils als ganz zentraler Parameter gesehen wurde, der sich als primärer Endpunkt eignet, worin per se schon ein gewisses Bewertungsstatement steckt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Schrezenmeier. – Herr Professor Röth, bitte.

Herr Prof. Dr. Röth (DGHO): Ich glaube, man kann die Aussage von Professor Schrezenmeier nur unterstreichen. Die Laborparameter sind schon relevant und zeigen mit der Verbesserung von Retikulozyten und Bilirubin, die quasi auch Marker für die Qualität der Hämolyse-Kontrolle sind und mit der Normalisierung oder Fast-Normalisierung eine bessere Kontrolle der Grunderkrankung, des Grundproblems der Hämolyse.

Ihre Frage hinsichtlich der Compliance ist sehr wichtig, aber grundsätzlich ist Compliance für jeden PNH-Patienten auf einer Komplementinhibition eine entscheidende Frage. Vom Durchschnittsalter und von der Motivation her sind das junge, hochmotivierte Patienten. In der Praxis ganz klar: Wir haben jetzt über 40 Patienten auf Iptacopan und bislang vielleicht im Gegensatz zu anderen Komplementinhibitoren keine schwere Hämolyse gesehen. Unsere Erfahrungen gehen auch schon auf die Phase-II-Studie von vor fünf, sechs Jahren zurück und insgesamt sind die Erfahrungen hinsichtlich der Anwendung und der Sicherheit von Iptacopan im Vergleich zu anderen Komplementinhibitoren sehr gut. Das kann man nur unterstreichen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herr Dr. Klebs von Novartis hat sich gemeldet. Bitte, Herr Klebs.

Herr Dr. Klebs (Novartis): Ich will kurz etwas ergänzen, weil viele der Teilnehmer der Anhörung den Inhalt unserer Stellungnahme nicht kennen. Den kennt nur der G-BA. Wir diskutieren jetzt auch über den Hb-Wert und die Relevanz des Hb-Wertes. Herr Wasmuth hat es angedeutet, wir haben dem Gemeinsamen Bundesausschuss entsprechend der Kritik, die im Bewertungsbericht vorgebracht wurde, neue Analysen vorgelegt. Das heißt, wir haben nur Patienten berücksichtigt, die transfundiert wurden, Patienten, die symptomatisch waren und Patienten ab Tag 1 bis zum Studienende. Auch in diesen Analysen, unabhängig, welche Rolle der Hb-Wert spielt oder nicht, können wir verschiedene Vorteile zeigen. Wir haben uns in den neu gelieferten Daten tatsächlich auf die Patienten fokussiert, die symptomatisch waren und deshalb transfundiert wurden. Wir haben nicht mehr den Automatismus herangezogen, dass bei gewissen Cut-offs der Patient als transfundiert zählte, was ein Kritikpunkt war. Von daher zeigen unsere Daten den Vorteil bei symptomatischen Patienten, die tatsächlich transfundiert wurden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön für diese Ergänzung, Herr Klebs. – Herr Professor Schrezenmeier, Sie haben sich auch gemeldet.

Herr Prof. Dr. Schrezenmeier (DGHO): In direkter Antwort auf das eben Gesagte wollte ich unterstützen, dass auch der Unterschied im Transfusionsbedarf aus klinischer Sicht als sehr

relevant eingestuft werden kann. In der APPLY Studie, in der es den randomisierten Vergleich gibt, ist dieser Endpunkt Transfusionsvermeidung von 95 Prozent der Patienten erreicht worden, gegenüber nur 26 Prozent in der Kontrollgruppe mit C5-Inhibition. Mein Verständnis der veröffentlichten Bewertung war, dass aus Aspekten der Operationalisierung dieses Endpunktes nur eine eingeschränkte Berücksichtigung für die Nutzenbewertung erfolgte, weil hier bestimmte Protokollkriterien im Hinblick darauf waren, welche Patienten für die Auswertung berücksichtigt worden sind.

Wie eben ausgeführt, hat der pharmazeutische Unternehmer offensichtlich jetzt separat noch einmal eine Auswertung gemacht, in der nur die tatsächlich transfundierten Patienten berücksichtigt worden sind. Ob sich der Unterschied da bestätigt hat, war eigentlich bei dem sehr großen Unterschied in der Gesamtkohorte zu erwarten, aber ich wollte noch einmal bestätigen, dass das schon in der Form, wie es ursprünglich in der *New England Journal*-Publikation im Mai war, ein sehr aussagekräftiger und klinisch relevanter Unterschied ist, und wenn das weitere Analysen noch bestätigt haben, umso mehr.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Schrezenmeier. – Ich schaue in die Runde. Gibt es Fragen seitens der Bänke? – Frau Krumbiegel vom GKV-Spitzenverband, bitte.

Frau Dr. Krumbiegel: Wir haben Fragen an die Kliniker, und ich würde mit unserer ersten Frage starten. Wir haben den schriftlichen Stellungnahmen der klinischen Experten entnommen, dass der Therapiestandard für die nicht vorbehandelten Patienten, also die therapienaiven Patienten, die beiden Wirkstoffe Eculizumab bzw. Ravulizumab sind und die bereits vorbehandelten Patienten bekommen laut Standard Pegcetacoplan sowie Danicopan in Kombination mit den C5-Inhibitoren. Uns würde interessieren, welche Kriterien für einen Therapiewechsel von Eculizumab bzw. Ravulizumab auf Pegcetacoplan bzw. nun auch auf Iptacopan oder Danicopan in Kombination herangezogen werden und welche Symptome die Patienten aufweisen müssen, damit Sie im klinischen Alltag entscheiden, dass nun ein Wechsel in die Secondline stattfindet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Krumbiegel. – Herr Professor Schubert hat sich gemeldet. Bitte.

Herr Prof. Dr. Schubert (DGHO): Ich denke, diese Frage ist auf der einen Seite klar, auf der anderen Seite doch nicht ganz so klar. Sagen wir mal so: Die Evidenzgrundlage, die wir haben, um zu definieren, was ist eine klinisch signifikante extravasale Hämolyse. Das müssten wir in dem Sinne erst einmal klären. Der Mechanismus ist schon von Professor Schrezenmeier beschrieben worden. „Klinisch signifikant“ hieße jetzt, man hat keinen direkten Hb-Wert als Cut-off, sodass man sagen kann, es ist jetzt kleiner 9,5, kleiner 10 oder kleiner 10,5, denn die dazu vorhandenen Zulassungsstudien haben jeweils einen anderen Einstiegswert dafür gewählt, nichtsdestoweniger, wenn man die Kombination hat, Anämie, Retikulozytose und auch Beschwerden. Deshalb möchte ich an dieser Stelle noch einmal betonen, dass wir wirklich einen symptomatischen Patienten haben, der vor einem sitzt und genau diese Parameter mitbringt, mit denen wir unterscheiden können, ob es eine verminderte Regeneration aus dem Knochenmark oder diese extravasale Hämolyse ist. Dann können wir diesen Patienten jetzt mit den neuen Medikamenten und vor allen Dingen mit Iptacopan eine neue Perspektive eröffnen. Das ist eigentlich das, was in praxi schon durchgeführt und auch erfolgreich durchgeführt wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Schubert. – Gibt es von den anderen Klinikern Ergänzungen? – Ich sehe niemanden. Herr Göbel, ich habe Sie gesehen, Sie sind nach Frau Krumbiegel an der Reihe. Frau Krumbiegel, bitte.

Frau Dr. Krumbiegel: Laut der „Onkopedia“-Leitlinie müssen die Patienten unter anderem eine ausgeprägte Fatigue aufweisen, damit der Wechsel auf den C3-Inhibitor stattfindet. Was bedeutet für die Kliniker eine „ausgeprägte Fatigue“, woran wird diese Einschätzung festgemacht, und welche Rolle spielt der Score aus dem Facit-Fatigue-Fragenbogen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Ich sehe wieder Herrn Schubert, glaube aber, das ist die alte Hand. Wenn Sie trotzdem antworten wollen, Herr Schubert, sonst müsste ein anderer.

Herr Prof. Dr. Schubert (DGHO): Ich antworte auch hier gerne. Die Fatigue jedes Mal mit einem ausgeprägten Score zu erfassen, ist möglicherweise eine echte Herausforderung. Ich denke aber, wenn ein Patient angibt, dass er in seinem täglichen Leben beeinträchtigt ist, vor allen Dingen auch in seinem Arbeitsleben und sonstigen Punkten, dann haben wir an der Stelle eine Konstellation, wo noch Luft nach oben ist oder wie man auf Englisch sagt, einen unmet need hat. Das heißt, an dieser Stelle wollen wir den Patienten eigentlich eine Alternative oder eine Verbesserung in der Therapie zukommen lassen. Wenn ein Patient sagt, er fühlt sich völlig unbehelligt, schafft seinen Tag und macht seine Nachtdienste und was sonst alles dazugehört, dann ist das an der Stelle nicht das, was wir als symptomatische Anämie bezeichnen. Aber ich glaube, an der Stelle zu dokumentieren, dass es eine Beeinträchtigung gibt, das wird von vielen Patienten so angegeben. Das heißt also, da sind wir gar nicht so weit davon. Das muss man im Prinzip eigentlich dann nur erfassen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ergänzungen von den Klinikern? – Ich sehe niemanden, der die Hand hebt. Herr Klebs, Sie haben sich gemeldet?

Herr Dr. Klebs (Novartis): Ich würde das gerne ergänzen. Wie angeführt wird die Umstellung im Prinzip durch zwei Faktoren bedingt oder in Erwägung gezogen wird, umzustellen, nämlich einmal das Vorliegen einer Anämie aufgrund der extravasalen Hämolyse und zum Zweiten das Vorliegen klinisch relevanter Symptome. Wir haben in die Leitlinie geschaut, ob es eine Tabelle klinisch relevanter Symptome gibt. Die gibt es nicht. Von daher haben wir uns mit den klinischen Experten kurzgeschlossen und gefragt, wie man das operationalisieren würde. Das Ergebnis war, dass man im Grunde zwei Gruppen von Symptomen bilden kann, nämlich einmal Symptome, die Prädiktoren für ein thromboembolisches Ereignis sind, für ein MAVE. Das wollen wir nicht. Da ist die Toleranzschwelle deutlich niedriger. Da würde man tendenziell eher umstellen. Das sind zum Beispiel Dyspnoe, Thoraxschmerz, Bauchschmerz. Darüber hinaus gibt es Symptome, die nicht auf ein erhöhtes Risiko eines MAVE hinweisen. Das sind zum Beispiel Müdigkeit, die Ausprägung der Hämoglobinurie, Schluckbeschwerden oder eine erektile Dysfunktion. Da würde man im Einzelfall auch milde Symptome tolerieren. Weil wir diese Informationen zu den jeweiligen Visiten hatten, insbesondere zu Baseline, haben wir die APPLY entsprechend operationalisiert und sehen weiterhin eine Überlegenheit in den Ergebnissen, wenn man tatsächlich nach dieser Aufteilung in Anämie plus klinisch relevante Symptome geht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Klebs. – Dann wieder zurück zu Frau Krumbiegel. Danach habe ich Herrn Göbel und Herrn Broicher von der KBV. – Frau Krumbiegel, bitte.

Frau Dr. Krumbiegel: Vielen Dank, Herr Professor Hecken, dass wir noch Fragen stellen dürfen. Wir hätten noch eine kurze Frage, und zwar nach welchen Kriterien in der klinischen Praxis entschieden wird, ob ein Patient Eculizumab oder Ravulizumab bekommt und wie hoch der Anteil der jeweiligen Wirkstoffe in der klinischen Praxis ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Wer möchte dazu etwas sagen? – Herr Professor Schrezenmeier, bitte.

Herr Prof. Dr. Schrezenmeier (DGHO): In der klinischen Praxis überwiegt der Einsatz von Ravulizumab gegenüber Eculizumab. Das ergibt sich aus verschiedenen Aspekten. Zum einen bedarf es, wie bei allen Komplementinhibitoren – ich denke, das wirkt auch für die Zukunft bei den therapeutischen Möglichkeiten, die wir durch die neuen Zulassungen haben – immer einer umfassenden Information der Patienten und auch Besprechungen mit den Patienten, was die jeweiligen Applikationsformen für sie bedeuten, ob es Patientenpräferenzen gibt und aus welchen Gründen, die in der Gesamtentscheidung zu berücksichtigen sind. Unter diesem

Aspekt spielt die zweiwöchige gegenüber der achtwöchigen Applikation in der Erhaltungstherapie eine große Rolle, dass es eigentlich eine klare Patientenpräferenz für die Applikation nur alle acht Wochen gibt.

Daneben gibt es Aspekte, die die Durchbruchhämolysen betreffen. Da sprechen wir jetzt nicht von Durchbruchhämolysen im Sinne des Versagens einer proximalen Inhibition, sondern es kann auch bei terminaler Inhibition einen vorübergehenden Verlust der Kontrolle mit Durchbruchhämolysen geben. Auswertungen haben gezeigt, dass das unter Ravulizumab geringer ist, vor allem die sozusagen ohne Komplement aktivierende Konstellationen auftretenden Durchbruchhämolysen. Bei Eculizumab beobachtet man, wenn man es einsetzt, bei manchen Patienten eine zunehmende Hämolysetendenz, gerade am Ende des 14-tägigen Applikationsintervalls, was für eine pharmakokinetische Durchbruchhämolyse sprechen kann, sprich: am Ende dieses 14-Tage-Intervalls sind nicht mehr genügend C5-Antikörper vorhanden, um das freie C5 komplett zu blockieren. Die gewichtsadaptierte Dosierung ist außer dem Intervall noch ein anderer wesentlicher Unterschied zwischen Eculizumab und Ravulizumab, dass Ravulizumab patientengewichtsadaptiert dosiert wird, und bei der um etwa Faktor 4 längeren Halbwertszeit ist dieses Phänomen der pharmakodynamischen Durchbrüche am Ende des Applikationsintervalls sehr gering, und das sind Gründe, das Ravulizumab zu bevorzugen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Schrezenmeier. – Frau Krumbiegel, das war erschöpfend. Haben Sie weitere Fragen?

Frau Dr. Krumbiegel: Erst einmal vielen Dank für diese tolle Antwort. Wir haben direkt eine kurze Anschlussfrage bezüglich der Durchbruchhämolysen an die Kliniker, welche Bedeutung das im klinischen Alltag für Sie hat, welche patientenrelevanten Symptome man dort sehen kann und wie sich die Durchbruchhämolysen bemerkbar machen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Herr Professor Röth, bitte.

Herr Prof. Dr. Röth (DGHO): Durchbruchshämolyse hört sich wahrscheinlich harmlos an, aber im Endeffekt bedeutet es das wieder vollständige Auftreten der hämolytischen Symptomatik, also der Grunderkrankung, das eigentliche Problem, das wir hier behandeln. Damit einhergehend kommt es zu einer verstärkten Zerstörung der Erythrozyten, aus verschiedenen Gründen, zu den entsprechenden Symptomen und zu einem Risiko für weitere Komplikationen außer dem Abfall des Hb-Wertes, nämlich Thrombosen und thromboembolische Komplikationen. Das sind eigentlich das Schlimmste und die schwerste Komplikation, von der man ausgehen kann. Die Patienten sind in dieser Situation alle hochsymptomatisch, quasi wie jemand, der unbehandelt ist und eine schwerste Hämolyse hat. Das ist kein harmloser Zustand und sicherlich sehr problematisch und das ist das, was man heutzutage auf jeden Fall verhindern möchte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Röth. – Herr Professor Schrezenmeier, bitte.

Herr Prof. Dr. Schrezenmeier (DGHO): Die Durchbruchhämolyse als solche hat Herr Röth schon bestens erklärt. Ich will vielleicht ganz kurz noch Stichworte aufgreifen. In der Tat können die Patienten bei der Durchbruchhämolyse wieder in eine bedrohliche Situation kommen, quasi wie in der unbehandelten Erkrankung, weil die Kontrolle der Komplementinhibition verloren geht. In der jetzigen Situation mit der Verfügbarkeit mehrerer Komplementinhibitoren wird das stärkere Augenmerk auf die Schwere der Durchbruchhämolysen zu legen eine wichtige Aufgabe sein: Wie stark ist das Wiederauftreten der Symptome? Wie tief fällt das Hämoglobin? Ist eine Änderung der Therapie im Sinne Dosiserhöhung, im Sinne Übergang auf andere Medikationen erforderlich? Werden Transfusionen erforderlich? Ich glaube, jeder von uns würde das so beschreiben, dass das alles Elemente einer Durchbruchhämolyse sein können, aber wir erleben durchaus bei den klinischen Durchbruchhämolysen ein Spektrum. Für die Zukunft wird es wichtig sein, das in

einer quantitativen Weise besser zu beschreiben. Aber das sind Daten, die wir so im Vergleich der verschiedenen Substanzen noch nicht haben und daran arbeiten müssen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Schrezenmeier. – Frau Krumbiegel, Frage beantwortet?

Frau Dr. Krumbiegel: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Göbel, bitte.

Herr Göbel: Wie Sie finde auch ich es immer wieder sehr erhellend, für die vielen offenen Fragen vier kompetente Experten dabei zu haben. Ich habe deshalb drei Fragen mitgebracht, um es gleich vorab zu sagen. Die erste ist aus dem Bereich, den Herr Röth zum Teil schon angesprochen hat. Bei Leukämiepatienten geht es auch um etwas Lebensbedrohliches. Sie kennen zum Teil auch Symptomlasten, nehmen TKIs und dürfen ihre per orale Medikation nicht vergessen. Mir ist, ehrlich gesagt, etwas unklar, warum insbesondere bei der PNH, in der wir uns hier befinden, immer in einer Größenordnung auf diese Compliance und Adherence abgestellt wird, die ich nicht verstehen kann. Aber meine Frage geht an den pU. Wie konkret wirken sich die vergessenen Einnahmen aus? Was sagen die Daten zu Pharmakokinetik und Pharmakodynamik? Wie bei den Leukämiepatienten kennen wir auch bei den PNH-Patienten welche, die Iptacopan vergessen. Mich würde interessieren, was wir aus den klinischen Studien im Bereich des Verlusts der Wirksamkeit oder Ähnlichem wissen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Klebs, bitte.

Herr Dr. Wasmuth (Novartis): Herr Klebs war zu einer anderen Frage. Zu dieser Frage sagt Frau Howe etwas, wenn das okay ist, Herr Professor Hecken.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön.

Frau Dr. Howe (Novartis): Dazu gibt es aus den Zulassungsstudien wenige Daten. Die Compliance war gut. Die aufgetretenen Durchbruchhämolysen waren alle pharmakodynamischer Natur. Sie sind vor allem im Kontext von Infektionen, also komplementverstärkenden Situationen, aufgetreten. Es gab auch vergessene Dosen, einzelne Dosen, die aber nicht zu einer Durchbruchhämolyse geführt haben. In Phase-II-Studien wurden auch niedrigere Dosen getestet. Da hatte man zum Beispiel 50 Milligramm, also ein Viertel der zugelassenen Dosis und hat schon eine gute LDH-Senkung gesehen. Die Halbwertszeit von Iptacopan ist im Steady-State 25 Stunden. Das heißt, eine vergessene Dosis, wie wir die Daten jetzt gesehen haben, hat nicht zur Durchbruchhämolyse geführt. Wichtig ist aber, und darauf weisen wir hin, die Compliance ist sehr wichtig, weil das Komplementsystem immer gehemmt sein muss. Darüber muss der behandelnde Arzt den Patienten genau aufklären. Wir haben Patientenmaterial, mit dem wir darauf hinweisen und auch ein Risk-Management-Plan.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Schubert, Sie haben sich auch gemeldet.

Herr Prof. Dr. Schubert (DGHO): Ich möchte noch einmal auf den Unterschied Leukämiebehandlung mit TKI und Komplementinhibition mit dem oralen Iptacopan zu sprechen kommen. Wenn ein TKI bei der Leukämie ausgelassen wird, dann dauert das doch eher Wochen oder so, bis überhaupt ein Effekt auf die Expansion des zu supprimierenden Leukämiekklons entsteht. Bei der Komplementinhibition geht das Ganze sehr viel schneller und plötzlicher. Wie die Kollegen ausgeführt haben, dass es unter dem Iptacopan bzw. dem proximalen Inhibitor eine Expansion dieser defekten Zellen gibt, was ein positiver Therapieeffekt ist, hat man aber auf der anderen Seite die Befürchtung, dass, wenn es zur Durchbruchhämolyse kommt, diese deutlich kräftiger ausfällt. Insofern will ich unterstreichen, was Frau Dr. Howe gerade gesagt hat. Wir müssen wirklich sicherstellen, dass die Patienten ihre Medikamente regelmäßig einnehmen. Wenn es eine einzelne Dosis ist, scheint es so zu sein, dass es nicht so schwer ins Gewicht fällt. Aber angenommen, es wäre so: Es geht einem

Patienten richtig gut und er lässt es einmal drei Tage lang weg, dann würde keiner von uns die Hand dafür ins Feuer legen, dass das am Ende gutgeht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Schubert. – Herr Göbel.

Herr Göbel: Als Nächstes hätte ich gern eine Einordnung von den Sachverständigen. Wir haben eingangs gesagt, dass wir es mit mehreren proximalen Hemmkonzepten zu tun haben. Vielleicht können Sie einmal eine erfahrungsbasierte – ich denke, evidenzbasiert wird es da keine Vergleichsstudien geben, zumindest ist mir keine bekannt – Einordnung bezüglich Pegcetacoplan versus Danicopan mit einem C5 versus Iptacopan geben. Können Sie sagen, welcher wie gut abschneidet oder welcher besser oder schlechter als der jeweils andere ist?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Schubert, Sie haben die Hand noch oben. Ist sie neu oder alt?

Herr Prof. Dr. Schubert (DGHO): Das ist noch alt, aber ich kann mich auch dazu äußern. Sie sagten schon, evidenzbasiert gibt es da nichts, weil das nicht Head-to-Head verglichen ist. Aber was gemacht worden ist, und das ist jetzt im Zusammenhang mit der Bewertung des NICE, also der britischen Behörde, zusammengestellt, weil es sich bei der PNH um eine Orphan Disease handelt. Das heißt, so viele Studienpatienten kann man in der Richtung nicht rekrutieren. Da gibt es jetzt diese Sache mit dem Matching Adjusted Indirect Comparison, also der sogenannten MAIC-Analyse. Wenn wir die heranziehen, gibt es einen Vergleich zu Pegcetacoplan versus Iptacopan in der Switch-Situation. Will heißen, wir haben hier Pegcetacoplan und Iptacopan übereinandergelegt. Das ist etwas, was wir normalerweise nicht machen dürfen. Wenn man über evidenzbasierte Medizin spricht, dann legt man nicht einfach die Kurven übereinander. Aber in diesem Fall ist genau dieses Matching vorher durchgeführt worden. Das ist wiederum ein Verfahren, das von den Zulassungsbehörden in der Form akzeptiert wird und dabei ist der Vorteil für Iptacopan versus Pegcetacoplan herausgekommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Schubert. Sonst sehe ich keine Wortmeldung. – Herr Göbel, bitte.

Herr Prof. Dr. Schubert (DGHO): Man wird sicherlich irgendwann einmal eine Studie verlangen müssen, bei der wir diese Head-to-Head-Vergleiche anstellen müssen. Aber im Moment liegen die nicht vor und das hat den Grund.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das ist klar. – Herr Göbel.

Herr Göbel: Dann komme ich zu meiner dritten und letzten Frage: Herr Schubert hat vorhin so schön gesagt, dass sich die Patienten unter Iptacopan wie neu geboren fühlen. Das haben wir auch von Einigen gespiegelt bekommen, die uns bekannt sind. Was wir aber auch gespiegelt bekommen haben, ist, dass da sehr häufig eine Anfangseuphorie drinsteckt, die sich im Laufe von ein, zwei Jahren durchaus wieder, sagen wir einmal – Da treten die Einschränkungen wieder mehr hervor. Ich meine, was alle durch die Bank weg sagen, ist, dass man eine Wirksamkeit spürt, das ohne Frage. Aber insbesondere die Fatigue taucht anscheinend nach einigen Monaten wieder stärker auf und wird dann wieder mehr wahrgenommen. Will sagen, da gab es eine Anfangsphase, in der auch die Fatigue besser wurde, und es scheint sich im Laufe der Zeit doch wieder ein Pegel einzustellen, dass sich die Fatigue, nicht die anämiebedingte Fatigue, sondern die real im Tag erlebte Einschränkung durch Müdigkeit, Erschöpfung, durch Konzentrationsschwierigkeiten etc. und auch Schmerzen in den Gliedmaßen, wieder zeigt. Ich wüsste gerne, warum die Fatigue teilweise wiederkommt und warum es Iptacopan nicht bei allen Patienten schafft, die Fatigue zu beseitigen, weil es doch, sagen wir einmal, an einer sehr tollen Stelle angreift.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Wer kann dazu etwas sagen? – Herr Klebs, Sie hatten sich eben gemeldet. Dann stehen Sie noch auf der Liste und dürfen anfangen. Herr Schubert hat sich auch gemeldet.

Herr Dr. Klebs (Novartis): Im Prinzip sind es drei Punkte, die aufgelaufen sind. Ich hoffe, dass ich sie zusammenbekomme. Zur Durchbruchhämolyse wollte ich für den Rest des Auditoriums ergänzen, dass wir dazu Daten nachgeliefert haben. Wir sind auf den Kritikpunkt eingegangen, der im Bericht beschrieben war, dass bei der Definition der Durchbruchhämolyse Laborwerte eine Rolle spielen. Wir haben dementsprechend unsere Analyse angepasst, dass wir nicht alleine auf den Hb-Abfall in Kombination mit der LDH-Erhöhung abgestellt haben, sondern eine Zusatzanalyse gefahren haben, dass die Patienten zusätzlich zur LDH-Erhöhung zwingend symptomatisch sein mussten. Auch diese Ergebnisse zeigen weiterhin einen signifikanten Vorteil von Iptacopan bei den Durchbruchhämolysen.

Die LDH haben wir so gelassen. Die findet man in der Leitlinie. Der Cut-off von 1,5 ist nicht willkürlich gewählt, der steht da drin. Dementsprechend haben wir den beibehalten, aber wir haben die reinen Hb-Veränderungen auch da herausgenommen. – Das als Ergänzung.

Der zweite Punkt bezog sich auf die Aussage, welche Informationen wir zu den Durchbruchhämolysen und zur Stärke der Durchbruchhämolysen haben. Wir hatten in der Studie Durchbruchhämolysen, auch unter Iptacopan eine, und die hat sich in dem Schweregrad nicht von C5 unterschieden. Wir haben dieses Risiko des aufgestauten Effektes zumindest in diesem Fall nicht sehen können.

Zum dritten Punkt: Das war die Rolle der Fatigue. Wir haben Daten über 48 Wochen zur Verfügung. Das ist ungefähr das eine Jahr, das Sie ansprechen. Da sieht man beim Facit Fatigue, aber wir sehen es auch bei den anderen PRO, beim PEGIS, wo die Fatigue als Leitsymptom auch hineinspielt, dass die Effekte konstant und über die gesamte Beobachtungsdauer anhaltend sind. Wir sehen keinen Abfall, insbesondere auch im FACIT Fatigue, dass wir gegen Ende der Studie ein Abkippen sehen würden. Wir haben für die zweite Hälfte keinen Verlauf, aber man sieht, dass die Patienten, die umgestellt wurden, auf das Niveau der Patienten reichen, die initial mit Iptacopan behandelt wurden, und die Kurven sind, ich sehe es gerade auf dem Laptop meines Kollegen, im Grunde flach. Sie laufen wie eine gerade Linie. Da ist nicht einmal ein Trend zu erkennen, dass die gegen Ende des Jahres nach unten abkippen würden. Aber das ist die Evidenz, die wir haben, ein Jahr.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Klebs. – Herr Schubert, bitte.

Herr Prof. Dr. Schubert (DGHO): Ich glaube, dass das Thema Fatigue und das Verständnis, was dem eigentlich zugrunde liegt, noch nicht richtig klargeworden sind. Es wird viel darüber diskutiert, inwieweit die Aktivität in der Reproduktion von roten Blutzellen eine Rolle spielt, oder ob es die Komplementaktivität ist, oder was auch immer sonst. Da sind wir dran, das wollen wir versuchen zu verstehen. Es gibt aber in dem Fall aktuell keinen Mechanismus, den man schon als etabliert bezeichnen kann, sodass man unterscheiden kann, welche Form der Fatigue bei diesem oder jenem Patienten vorliegt, der nach einer bestimmten Zeit sagt, ich fühle mich wieder müde. Wir müssen uns im Prinzip zunächst auf diese sehr schön dargestellten Ergebnisse der 48 Wochen beschränken. Hinterher werden wir möglicherweise irgendwann einmal wissen, worum es sich da handelt.

Es könnte durchaus sein – da gibt es diese Parallelitäten zur Long-Covid-Erkrankung oder zu Erkrankungen aus dem rheumatischen Bereich –, dass das etwas mit der Komplementaktivität zu tun hat. Aber auch dafür gibt es im Moment keinen sicheren Hinweis, dass wir da schon unterscheiden können.

Herr Göbel: Sie haben das klinisch auch nicht beobachtet?

Herr Prof. Dr. Schubert (DGHO): Bei unseren Patienten jetzt so nicht. Aber ich will nicht im Einzelnen bestreiten, dass es solche Berichte gibt. Darum ging es mir nicht.

Herr Göbel: Alles gut.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich möchte ein wenig davor warnen. Ich sehe natürlich, Herr Göbel, dass Sie ganz nah an den Patienten sind. Das NICE hat sich in dieser Vergleichsanalyse sehr ausführlich mit diesen Daten beschäftigt, wenn ich es richtig in Erinnerung hatte aus dem September. Danach haben 3 Prozent im Iptacopan-Arm abgebrochen, verglichen mit 16 Prozent im Pegcetacoplan-Arm. Das war ein großer Unterschied, der möglicherweise die Effektivität insgesamt beeinflusst hat. Ich glaube, wir kommen hier nicht um randomisierte Studien herum, um das endgültig zu entscheiden. Das betrifft auch Langzeitanalysen, die über das hinausgehen, was wir jetzt haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Herr Göbel, Frage beantwortet?

Herr Göbel: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich habe jetzt Herrn Broicher von der KBV.

Herr Broicher: Ich habe eine Frage. In der Nutzenbewertung wurde die Thematik aufgebracht, dass es Studien gibt, die Unterschiede in den Charakteristika und möglicherweise der Pathogenese zwischen kaukasischen und asiatischen Patienten in der PNH gibt. Könnten die Kliniker dazu Stellung nehmen, inwieweit sie das für zutreffend und die Übertragbarkeit von Studiendaten, die in diesen asiatischen Populationen generiert werden, auf die deutsche Population für adäquat halten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Broicher. – Wer von den Klinikern kann dazu etwas sagen? – Herr Professor Röth, bitte.

Herr Prof. Dr. Röth (DGHO): Ich denke, der Hintergrund zwischen asiatischen und kaukasischen Patientenkollektiven ist, dass einmal die aplastische Anämie, die meistens Ausgangspunkt für die Entstehung der PNH ist, in Asien häufiger ist und dass interessanterweise bei asiatischen Patientenkollektiven das Risiko für thromboembolische Komplikationen aus welchem Grund auch immer, das ist nicht so ganz verstanden, geringer ist als bei den Kaukasiern. Ich glaube, das ist ein wichtiger Punkt, den man in dem Vergleich und bei der Bedeutung des Einflusses dieser Therapiemaßnahmen berücksichtigen muss.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Röth. – Herr Professor Schrezenmeier, bitte.

Herr Prof. Dr. Schrezenmeier (DGHO): Ich habe mit der Beantwortung etwas gezögert, weil ich mir bezüglich der Richtung der Frage nicht ganz sicher war. Ich habe mit Ihrer Frage assoziiert, dass diese Daten vielleicht hauptsächlich von asiatischen Patienten kommen könnten und deshalb die Frage der Übertragbarkeit auf die doch hauptsächlich kaukasische Bevölkerung hier in Mitteleuropa ist. In der APPLY Studie waren etwa drei Viertel der Patienten kaukasisch oder white, wie es in der Tabelle zur Patientenpopulation angegeben ist. In einem Arm waren 19, im anderen Arm 20 Prozent der Patienten asiatischen Ursprungs. Ich weiß nicht, ob der pU dazu ergänzende Informationen vorgelegt hat. Aber die Unterschiede waren so groß, dass ich denke, selbst bei Betrachtung kaukasischer Bevölkerung alleine, würden die Unterschiede herauskommen. Herr Röth hat es ausgeführt, ein Punkt, wo man tatsächlich einen Unterschied sieht, ist die Häufigkeit von Thrombosen, was aber kein primärer Endpunkt war, denn für die hämolytischen Manifestationen, die im Fokus standen, was die Endpunkte der APPLY und der APPOINT Studie, sehe ich keinen Unterschied zwischen den ethnischen Populationen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Schrezenmeier. – Frau Dr. Howe, bitte.

Frau Dr. Howe (Novartis): Wir können bestätigen, dass es keine Unterschiede in der Wirksamkeit und auch nicht in der Sicherheit zwischen kaukasischen und asiatischen Patienten gab. Das haben wir uns angeschaut. Das hat sich auch die EMA angeschaut und ist zu dem Schluss gekommen, dass die Ergebnisse auch für Europa repräsentativ sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich frage Herrn Broicher: Frage beantwortet? Nachfrage? Neue Frage?

Herr Broicher: Ich habe eine weitere Frage an die Kliniker.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte.

Herr Broicher: Es geht um die Transfusionslast der Patienten im Anwendungsgebiet. Wir sehen in der APPOINT Kohorte – das sind nicht vorbehandelte Patienten –, dass ungefähr 30 Prozent in den sechs Monaten vor dem Index-Datum keine Transfusionen benötigt haben. Ich wollte fragen, ob das eine realistische Größenordnung im Anwendungsgebiet ist, ob Sie einmal einordnen könnten, wie Sie die Baseline-Daten dieser APPOINT Kohorte bewerten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Ich sehe niemanden.

Herr Broicher: Oder vielleicht anders formuliert: Wie hoch würden Sie die Transfusionslast der Patientenpopulationen im Anwendungsgebiet oder allgemeiner die Transfusionslast der PNH-Patienten bewerten oder wie hoch glauben Sie, dass das ist?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Herr Schubert, bitte.

Herr Prof. Dr. Schubert (DGHO): Die Population, die in der APPOINT Studie untersucht worden ist, sind Patienten mit einer signifikanten Anämie, das heißt unter einem bestimmten Cut-off, und natürlich fällt in dieser Population heraus, dass die häufiger transfusionspflichtig sind. So viel kann man an der Stelle, glaube ich, sagen. Ansonsten weiß keiner von uns aus irgendwelchen Registern heraus, wie hoch der Anteil der transfundierten Patienten ist. Ansonsten noch einmal an die Kollegen Schrezenmeier und Röth.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schrezenmeier, bitte.

Herr Prof. Dr. Schrezenmeier (DGHO): Ich hatte zeitgleich mit Herrn Schubert mein X gesetzt. Er hat es eigentlich schon beantwortet. Ergänzend dazu noch: Ich sehe Transfusionsbedarf in der APPOINT Studie. Bei 28 der 40 Patienten; liegen wir bei 70 Prozent. Ich würde sagen, das ist auch für die Real-World-Life-Situation passend. Wir sind jetzt in der Situation der Verfügbarkeit mehrerer Komplementinhibitoren. Wir sind in der Situation, dass in den letzten Jahren Studien liefen, sodass man bei Patienten, die ansonsten einen niedrigen Hb hatten, die symptomatisch waren, die ausgeprägte Fatigue hatten, nicht gewartet hat, bis sie unbedingt transfusionsbedürftig waren, um dann mit einer Komplementinhibitortherapie zu beginnen. Das war sicher anders, wenn wir uns 20 Jahre zurückbeamen, in Zeiten der TRIUMPH-Studie, Erstzulassung von Eculizumab. Da war Transfusionsvermeidung in der Tat ein wesentlicher Endpunkt. Aber da haben wir uns weiterentwickelt, denke ich, aus gutem Grunde.

Wenn Ihre Frage dadurch motiviert ist, dass Sie im Vergleich verschiedener Zulassungsstudien – ich habe vorhin schon drei Hauptstudien aufgezählt – für zuletzt zugelassene Substanzen gewisse Unterschiede gesehen haben, dann liegt das sicher auch in den entsprechenden Einschlusskriterien, PEGASUS Studie 10,5, hier die APPLY 10,0, die ALPHA Studie für C5-Inhibitionen plus Danicopan ein Cut-off von 9,5 Gramm pro Deziliter. Auch wenn quasi immer die gleiche Population der PNH-Patienten mit extravasaler Hämolyse eingeschlossen worden ist, war es doch etwas unterschiedlich operationalisiert und hat daher etwas unterschiedliche Subgruppen erfasst, die einen etwas mehr, die anderen etwas weniger häufig Transfusionsbedürftigkeit vertreten. Aber die 70 Prozent, die wir hier haben, finde ich durchaus, wie ich in meinem ersten Satz sagte, mit der klinischen Realität gut übereinstimmend.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Schrezenmeier. – Herr Broicher, ist die Frage beantwortet?

Herr Broicher: Ja, ich hätte noch eine andere. Frau Müller hat sich gemeldet, wenn das zu dem Transfusionsthema ist, würde ich sie vorlassen und danach noch eine andere Frage stellen wollen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Müller, haben Sie Transfusion?

Frau Dr. Müller: Ja, genau. Nur kurz die Nachfrage an die Kliniker: Ich habe jetzt herausgehört, dass inzwischen das Thema Transfusionspflichtigkeit und Transfusionsfreiheit in diesem Indikationsgebiet nicht mehr den Stellenwert hat, den es früher hatte. Das ist falsch, Herr Wörmann schüttelt den Kopf, nur dass wir das einmal klar haben. Ich sehe schon. Ich habe jetzt herausgehört, dass die Lebensqualität und Symptome hier im Vordergrund stehen, aber Herr Wörmann wird das gleich beantworten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Vielleicht kann ich das übernehmen. Ich glaube, es ist umgekehrt. Die Fatigue ist wichtiger geworden. Wir haben mehr gemerkt, dass wir am Patienten mit vernünftigen Instrumenten arbeiten müssen. Das heißt nicht, dass die Transfusion nicht mehr wichtig ist. Das ist genauso wichtig, aber, wie wir es schon oft hier diskutiert haben, immer mehr nach dem gefühlten Hämoglobinwert, wie sich der Patient wirklich fühlt und die Fatigue-Symptomatik so klar wahrgenommen wurde, weil viele Patienten es sehr beeindruckend berichten. Da hängt Hämolyse als eigener Parameter drin. Das ist anstrengend für den Körper, unabhängig vom reinen Hb-Gehalt. Das heißt, es ist eher so, dass wir ein „obendrauf“ und nicht ein „anstatt“ haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Das war die Klarstellung, die Sie haben wollten Frau Müller? – Okay, danke schön. – Herr Broicher, bitte.

Herr Broicher: Ich habe noch eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer, und zwar geht es um die Analyse der PRO. Hier haben Sie die Responder-Analysen anhand des Mittelwertes der letzten vier Messungen bestimmt. Ich wollte fragen, warum Sie das so gemacht haben. Im Anhang 4G, den Sie mit eingereicht haben, sind ebenfalls Analysen nur zu Woche 24, in denen sich die Ergebnisse dieser Mittelwertanalysen bestätigen. Ist das richtig? Genau, das sind die beiden Fragen dazu.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – pU?

Herr Dr. Wasmuth (Novartis): Das beantwortet Herr Jeratsch.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte, Herr Jeratsch.

Herr Jeratsch (Novartis): Danke für die Frage. Das liegt daran, dass wir schon bei der Studienplanung von der FDA gebeten wurden, das so festzulegen. Es soll eine anhaltende Verbesserung untersucht werden. Wir haben aber ein Modell angepasst, wo beides möglich ist. Es ist sowohl die Mitte der letzten vier Visiten als Effektschätzer verwendet worden als auch die letzte verfügbare Messung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das war jetzt nur ein Teil oder habe ich mich vertan, Herr Broicher?

Herr Broicher: Ich bin auch nicht ganz sicher. Im Anhang 4G sind Analysen ausschließlich mit der letzten Woche 24 und die im Hauptmodul ist das mit dem Mittelwert, und die FDA hat das beauftragt. Deshalb haben sie das gemacht.

Herr Jeratsch (Novartis): Vielleicht noch einmal: Es liegt beides vor. Beide Analysen zeigen den Vorteil von Iptacopan, sowohl wenn man nur den letzten Zeitpunkt betrachtet als auch den Mittelwert aus den letzten vier Visiten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Broicher.

Herr Broicher: Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann haben wir es. – Dann würde ich Herrn Wasmuth die Gelegenheit geben zusammenzufassen, wenn er möchte.

Herr Dr. Wasmuth (Novartis): Vielen Dank, Herr Professor Hecken. Das mache ich gerne. Auch vielen Dank für die Diskussion. Ich möchte kurz die wichtigsten Punkte aus der Diskussion und insgesamt zu Iptacopan hervorheben. Wir haben von den Klinikern gehört, dass wir hier eine wirksame und sichere Therapieoption für Patienten mit PNH haben, die eine seltene chronische Erkrankung mit hoher Symptomlast ist. Wir haben über Transfusionsvermeidung geredet, über die Krankheitssymptomatik, Fatigue und auch über die Lebensqualität und das Sicherheitsprofil.

Auf einen Aspekt, den wir heute diskutiert haben, möchte ich noch einmal hinweisen. Es war die Frage, für welche Patienten eine Weiterbehandlung die beste Option ist oder wann ein Wechsel erfolgen muss. Hier hatten wir uns zusätzlich zur Stellungnahme Analysen mit einer Untergruppe von C5-Patienten angesehen, die keine klinisch relevanten Symptome berichten. Auch hier sieht man die beschriebenen Vorteile von Iptacopan. Sie sind weiterhin signifikant. Wenn Interesse besteht, können wir das gerne nachreichen. Wir denken, dass auch diese Analysen den beträchtlichen Zusatznutzen von Iptacopan unterstützen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Wasmuth, an Sie und Ihr Team. Herzlichen Dank an die vier Vertreter der DGHO. Wir können diese Anhörung beenden und werden das selbstverständlich sehr intensiv zu diskutieren haben. Damit schließe ich diese Anhörung, verabschiede mich von Ihnen und wünsche Ihnen einen schönen Resttag.

Schluss der Anhörung: 12:20 Uhr