



Mündliche Anhörung

gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Iptacopan (D-1269)

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 27. April 2026
von 13:02 Uhr bis 13:51 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Novartis GmbH:**

Herr Wasmuth

Herr Lippert

Herr Jeratsch

Herr Melzer

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

Herr Prof. Dr. Röth

Herr Prof. Dr. Schubert

Herr Prof. Dr. Wörmann

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

Herr Dr. Walter

Herr Hohmann

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Novo Nordisk Pharma GmbH:**

Frau Dr. Kuckelsberg

Frau Wagenschieber

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

Frau Bindig

Frau Sprinkart

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

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 13:02 Uhr

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Meine sehr geehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Wir hatten etwas technische Probleme, dem ist unser leicht verspäteter Beginn geschuldet. Ich denke, das ist aber vertretbar und passt noch. Noch einmal herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses zu unserer heutigen Anhörung an einem wunderschönen sonnigen Montagmittag im Rahmen einer verkürzten Arbeitswoche. Was kann es Schöneres geben, als so in diese Woche zu starten.

Mein Name ist Jörg Niemann. Ich bin stellvertretendes, unparteiisches Mitglied im Gemeinsamen Bundesausschuss und stellvertretender Vorsitzender des Unterausschusses Arzneimittel. Ich vertrete heute Herrn Professor Hecken bei dieser Anhörung.

Bei dem Wirkstoff, über den wir jetzt sprechen, handelt es sich um Iptacopan. Iptacopan wird als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie, die eine hämolytische Anämie aufweisen, angewendet. Es handelt sich um ein Orphan, das nach Überschreiten der 30 Millionen-Euro-Grenze erneut bewertet wird.

Basis der heutigen Anhörung sind das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers sowie die Ergebnisse der Nutzenbewertung des IQWiG vom 12. März 2026. Zu der Bewertung sind schriftliche Stellungnahmen eingegangen einmal des pharmazeutischen Unternehmers Novartis Pharma GmbH, der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, Novo Nordisk Pharma GmbH, Swedish Orphan Biovitrum GmbH, Alexion Pharma Germany GmbH sowie vom vfa, dem Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Bei unseren Anhörungen führen wir ein Wortprotokoll. Dafür ist es erforderlich, dass ich die Teilnehmer erfasse und abgleiche, was ich hiermit tun werde. Ich bitte Sie, jeweils die Anwesenheit zu bestätigen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Novartis müssten anwesend sein Herr Wasmuth, Herr Lippert, Herr Jeratsch und Herr Melzer, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Herr Professor Dr. Röth, Herr Professor Dr. Schubert und Herr Professor Dr. Wörmann, für Swedish Orphan Biovitrum Herr Dr. Walter und Herr Hohmann

(Herr Hohmann, Swedish Orphan Biovitrum: Ich bin anwesend, Herrn Dr. Walter muss ich entschuldigen.)

– Danke schön. –, für Novo Nordisk Pharma Frau Dr. Kuckelsberg und Frau Wagenschieber, für Alexion Pharma Germany Frau Bindig und Frau Sprinkart sowie für den vfa Herr Bussilliat. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, einzuführen. Danach treten wir in die Frage-und-Antwort-Runde ein. Wer macht das für den pU?

Herr Wasmuth (Novartis): Das mache ich.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Herr Wasmuth, Sie haben das Wort.

Herr Wasmuth (Novartis): Vielen Dank. Sehr geehrter Herr Niemann! Sehr geehrte Damen und Herren! Lassen Sie mich zunächst das Team vorstellen und mich für die Einladung heute zur Anhörung zu Iptacopan – das ist die erste, wir werden uns gleich noch einmal sehen – bedanken. Ich beginne rechts außen mit Herrn Jeratsch, der bei uns für die Statistik verantwortlich ist, daneben Herr Lippert aus der Medizin, Herr Melzer, der sich um das

Dossier gekümmert hat, und mein Name ist, wie schon gehört, Timo Wasmuth, ich verantworte die AMNOG-Dossiers bei Novartis.

Herr Niemann, Sie haben es gesagt, heute geht es um Iptacopan. Der Handelsname ist Fabhalta. Iptacopan wird unter anderem angewendet, und darum geht es in dieser Anhörung, zur Behandlung erwachsener Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie, die eine hämolytische Anämie aufweisen. Kurz spricht man auch von PNH. Ich möchte in meinem Eingangsstatement auf vier Punkte eingehen: zunächst auf den Hintergrund der Erkrankung PNH, auf die vorausgegangene Orphan-Nutzenbewertung, drittens zur Frage, für welche Patienten das Fortführen der Therapie mit C5-Inhibitoren der Versorgungsstandard ist, und schließlich viertens die Ergebnisse der APPLY-Studie in dieser Population vorstellen.

Zunächst zur PNH: PNH ist eine seltene Erkrankung, bei der die roten Blutkörperchen vom Komplementsystem zerstört werden. Bei unbehandelten Patienten geschieht dies hauptsächlich über den Komplementfaktor C5, der die roten Blutkörperchen in den Blutgefäßen zerstört. Man spricht auch von einer intravasalen Hämolyse. In der Folge treten Symptome wie starke Fatigue, Atemnot und insbesondere auch ein erhöhtes Thromboserisiko auf. Durch C5-Inhibitoren kann die intravasale Hämolyse verhindert werden. Damit bessern sich die Symptome deutlich.

Aber nicht alle Patienten sprechen gleich gut an; denn der proximale Teil des Komplementsystems ist immer noch aktiv und zerstört die Blutkörperchen außerhalb der Blutgefäße. Man bezeichnet dies als extravasale Hämolyse. Bei Patienten, die mit C5-Inhibitoren behandelt werden, kann daher das Ausmaß der extravasalen Hämolyse ganz unterschiedlich sein. Das Spektrum reicht von kaum relevant bis stark ausgeprägt. Die extravasale Hämolyse kann zu klinisch manifesten relevanten Symptomen führen, zum Beispiel Fatigue oder Einschränkungen der Lebensqualität.

Bei manchen Patienten ist sie aber auch weitgehend symptomfrei, oder aber die Restsymptomatik ist maskiert, zum Beispiel durch Gewöhnung, und dadurch klinisch nicht manifest. Je nach Ausmaß der extravasalen Hämolyse kann daher entweder die C5-Inhibition fortgesetzt werden oder aber eine Umstellung auf einen proximalen Komplementinhibitor erforderlich sein, damit beide Formen der Hämolyse verhindert werden. Genau um diese Abgrenzung geht es heute.

Ich komme zu meinem zweiten Punkt, der Orphan-Nutzenbewertung vom Dezember 2024. Hier hatte der G-BA zwei Populationen getrennt bewertet. Zunächst einmal waren das die therapie-naiven Patienten – hier lagen aus Sicht des G-BA keine geeigneten Daten vor – und dann die vorbehandelnden Patienten. Hier hat der G-BA die Studiendaten aus der APPLY-Studie herangezogen. Es war das bisher einzige Mal, dass in einer PNH-Nutzenbewertung ein Zusatznutzen abgeleitet werden konnte, der auf Studiendaten basierte. Die Vorteile hatte der G-BA als eine deutliche Verbesserung der Morbidität und der Lebensqualität bewertet.

Dennoch wurde der Zusatznutzen nicht quantifiziert. Was war der Hintergrund dafür? Der G-BA ging von einer eingeschränkten Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext aus. Begründet wurde diese eingeschränkte Übertragbarkeit mit Anmerkungen der klinischen Experten, die wiederum auf der Leitlinie basieren. Was sagt also die Leitlinie dazu? Bei Patienten mit klinisch relevanter extravasaler Hämolyse ist die Umstellung auf eine proximale Komplementinhibition empfohlen. Bei Patienten ohne klinisch relevante extravasale Hämolyse ist somit die Fortführung der C5-Inhibition Versorgungsstandard.

Was ist nun eine klinisch relevante extravasale Hämolyse? Klinisch relevant ist diese nach Definition der Leitlinie, falls erstens die Anämie persistiert, also der Hämoglobingehalt im Blut reduziert ist, zweitens die Retikulozytose signifikant ist, also sehr viele unreife rote Blutkörperchen vom Knochenmark gebildet werden, um die Anämie auszugleichen und

drittens die klinisch manifeste Symptomatik relevant ist, zum Beispiel in Form von moderater Fatigue. In der ursprünglichen Nutzenbewertung lag laut G-BA für Iptacopan ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen vor, weil die Fortführung der C5-Inhibition in der APPLY-Studie für einen Teil der Patienten nicht dem Versorgungsstandard entsprach.

Dies führt mich direkt zu meinem dritten Punkt und damit aus unserer Sicht zum Kern der heutigen Anhörung mit der Frage: Für welche Patienten im Anwendungsgebiet von Iptacopan ist das Fortführen der Therapie mit C5-Inhibitoren der Versorgungsstandard? Wie wir gerade gehört haben, gibt es für die Umstellung der Patienten drei Voraussetzungen: Erstens, eine persistierende Anämie. Das wird auch im Anwendungsgebiet von Iptacopan vorausgesetzt. Zweitens, eine signifikante Retikulozytose. Diese ist nicht im Anwendungsgebiet vorausgesetzt. Drittens, eine klinisch manifeste relevante Symptomatik. Auch diese ist nicht im Anwendungsgebiet vorausgesetzt. In der Folge gibt es eine Patientengruppe, die einerseits gemäß dem Anwendungsgebiet auf Iptacopan umgestellt werden kann, die andererseits aber gemäß Leitlinie nicht umgestellt werden soll, weil keine klinisch relevante extravasale Hämolyse vorliegt. Die Fortführung der Therapie mit C5-Inhibitoren ist dann der empfohlene Versorgungsstandard.

Das führt mich zum letzten Punkt, zum Zusatznutzen von Iptacopan gegenüber genau dieser zVT. Wir haben diese Gruppe von Patienten mit Anämie, aber ohne klinisch relevante extravasale Hämolyse als Subpopulation aus der APPLY-Studie extrahiert und im Dossier dargestellt. Die Ergebnisse des Vergleichs zeigen bei der Morbidität große Vorteile, nämlich bei Transfusionsfreiheit, Fatigue, Dyspnoe, auch bei der Lebensqualität große Vorteile bei körperlichen, kognitiven und sozialen Aspekten sowie der Ausübung alltäglicher Rollen – insgesamt eine deutliche Verbesserung der Morbidität und der Lebensqualität.

Die Besserung nach der Umstellung zeigt damit das volle Ausmaß der zuvor maskierten Restsymptomatik. Die Patienten erleben, wie viel wacher, agiler, handlungsfreudiger sie sich fühlen können. Auch das Sicherheitsprofil war vergleichbar den C5-Hemmern. Insgesamt leiten wir daraus einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für Iptacopan bei Patienten der APPLY-Studie ohne klinisch relevante extravasale Hämolyse ab.

In seiner Nutzenbewertung hat das IQWiG Kritik an den angewandten Kriterien zur Patientenselektion geäußert. Deshalb haben wir in der Stellungnahme weitere Subpopulationen als Sensitivitätsanalysen gezeigt. Diese Analysen zeigen, auch wenn man die Vorschläge des IQWiG umsetzt, nach wie vor große Effekte zugunsten von Iptacopan.

Ich möchte kurz zusammenfassen: Bei vorbehandelten PNH-Patienten ohne klinisch relevante extravasale Hämolyse wird eine Fortführung der C5-Behandlung empfohlen. Wir konnten aus der APPLY-Studie Daten speziell für diese Patienten vorlegen. Mit Iptacopan kommt es bei diesen Patienten zu großen Verbesserungen bei Morbidität und Lebensqualität. Somit ist in der Gesamtschau von einem beträchtlichen Zusatznutzen von Iptacopan in dieser Patientengruppe auszugehen. – Vielen Dank. Wir sind nun bereit für Ihre Fragen.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Ich beginne mit den Fragen an die Kliniker. Sie führen in Ihrer Stellungnahme aus, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie zugelassene Arzneimittel aus der Versorgung aufnehmen, in den letzten Jahren jedoch weitere Arzneimittel verfügbar geworden seien. Können Sie vor diesem Hintergrund erläutern, wie sich die Therapiestrategie bei der PNH darstellt, insbesondere hinsichtlich der Wahl zwischen primär proximaler und primär terminaler Komplementinhibition sowie dem Wechsel von terminaler Komplementinhibition zu proximaler Komplementinhibition? Wer kann dazu von den Klinikern etwas sagen? – Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich möchte nicht antworten, ich möchte die Kollegen animieren. Sie müssen nicht warten, bis ich etwas sage. Sie dürfen sich direkt melden. Sie

sind weitgehend an den Publikationen beteiligt gewesen, sie sind die Leitlinienautoren. Insofern dürfen sie direkt etwas sagen.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Das sind strikte Regeln. Ich dachte, ich erteile das Wort.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich weiß, es tut mir leid. Wenn sie sich nicht trauen – –

Herr Prof. Dr. Röth (DGHO): Ich ergreife einmal das Wort. Ich denke, die Leitlinie gibt uns die Möglichkeit frei zu wählen primär für einen Patienten, der nicht vorbehandelt ist und jemand aus proximalen und terminalen Komplementinhibitoren (sic!). Das sind verschiedene Ursachen oder verschiedene Beweggründe, die einen zu dieser Therapie führen, die vielleicht für den Behandler entscheidend sind. Es ist eine individuelle Therapieentscheidung - mit. Und im Rahmen der Umstellung ist es ähnlich, aber es ist im Wesentlichen für jemanden relevant, der auf einen terminalen Komplementinhibitor nicht gut anspricht, dass man auswählt, welche Therapie für die proximale anstatt der terminalen Komplementinhibition infrage kommt. Das wären Ergänzungen der Therapie mit Danicopan, das wäre das Pegcetacoplan oder die orale Therapie, Monotherapie mit Iptacopan.

Das sind verschiedene Dinge, die, glaube ich, im Detail von den Präparaten wichtig sind. Aber primär bleibt das Label offen, und es ist auch die Entscheidung des Patienten, ob ich zum Beispiel zusätzlich zu einer Infusionstherapie dreimal am Tag eine Tablette nehmen möchte, ob ich zweimal die Woche eine subkutane Infusion haben möchte. Das sind verschiedene Hintergründe, die relevant sind.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke schön, Herr Röth. – Herr Professor Schubert, haben Sie sich auch gemeldet?

Herr Prof. Dr. Schubert (DGHO): Ja, vielen Dank. Wie Professor Röth ausgeführt hat, sind das im Prinzip die verfügbaren Medikamente, die wir dafür einsetzen können. Lassen Sie mich vor dem Gesichtspunkt der Umstellung von der terminalen auf die proximale Komplementinhibition noch etwas ergänzen. Dieses Thema mit den maskierten Beschwerden, die die Patienten haben, ist etwas, das in einer solchen Analyse sichtbar wird. Das ist auch der Grund, weshalb wir in der Leitlinie nicht explizit dieses oder jenes Kriterium angeführt haben.

Jedes dieser Kriterien ist, wenn Sie so wollen, ein Stück weich, selbst das mit der Retikulozytose. Wenn Sie auf der einen Seite Retikulozytenwerte von knapp oberhalb des Normwertes sehen, können Sie sagen: Ist das relevant oder nicht? Das müssen Sie in einem gewissen Kontext bewerten. Wir haben bei der PNH oft dieses Zusammenspiel zwischen aplastischem Syndrom und PNH. Da kommt es darauf an, wie viele dieser Retikulozyten durch das Knochenmark auszubilden sind.

Wir haben andererseits diese Beschwerdesymptomatik der Patienten, das fällt auch mir immer wieder auf. Da muss man sehr genau hinsehen, um wirklich zu sehen, dass bei diesen Patienten dieses oder jenes Bedürfnis da ist. Sprich: Wenn die gefragt werden, geht es Ihnen soweit gut und fühlen Sie sich fit genug, dann sagen viele Leute, ja, ich gehe auch arbeiten. Wenn man aber genauer dahinter sieht, kommen solche Dinge, wie dass der Patient seinen Arbeitstag einteilen muss, zum Beispiel einen Achtstundentag in zwei Vierstundenelemente, wo eine Pause dazwischen geschoben wird und er sich hinlegen muss. Das heißt, an der Stelle muss man, wie gesagt, darauf sehr individuell eingehen.

Wenn ich daran erinnern darf: Bei der letzten G-BA-Sitzung, an der Herr Professor Röth und ich teilgenommen haben, war es so, dass genau diese Frage gestellt worden ist. Wie erfassen Sie die Beschwerdesymptomatik? Ich glaube, da gibt es nicht das eine Mittel. Man könnte bei jeder Sitzung allen Patienten einen FACIT-Fatigue-Bogen vorlegen. Das bedeutet aber in dem Sinne einen Aufwand, der dem Klinikalltag so nicht zuzurechnen ist; denn es muss jemand auswerten, um das hinterher für eine Entscheidungsgrundlage darzubringen.

Ich glaube, an der Stelle gibt es dieses Phänomen. Deshalb sind diese maskierten Symptome aus meiner persönlichen Perspektive sehr interessant. Das heißt, ein Patient hat sich ein Stück weit an sein Leben adaptiert und merkt erst retrospektiv nach der Umstellung, wie viel er durch die Umstellung von der terminalen auf die proximale Komplementinhibition wirklich gewonnen hat.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke schön, Herr Schubert. – Wenn es dazu keine weiteren Anmerkungen gibt, eröffne ich die allgemeine Fragerunde. Wer hat Fragen? – Frau Wernecke, GKV-Spitzenverband, bitte.

Frau Wernecke: Ich würde gerne darauf zurückkommen. Die Patienten hier im Anwendungsgebiet sind anämisch. Die haben auf jeden Fall eine Anämie. Wir haben uns gefragt, wann man explizit diese Patienten umstellt. Kann man sich das eine Weile ansehen? Wie lange würde man sich das ansehen? Spielt auch hinein, ob sie Transfusionen brauchen oder wie viele Transfusionen sie brauchen? Wir würden uns freuen, wenn Sie darauf eingehen könnten.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Herr Schubert, bitte.

Herr Prof. Dr. Schubert (DGHO): Wenn ich das als erster sagen darf: Das ist in der APPLY-Studie deutlich geklärt worden. Bei den Patienten, die transfusionspflichtig, also anämisch sind, und dabei die klassischen Symptome einer extravasalen Hämolyse aufweisen, einschließlich Komplementbeladung – da sind bestimmte Komplementkomponenten, die Sie auf den defizienten Erythrozyten nachweisen können –, ist die Situation relativ eindeutig. In dem Fall gibt es kaum Zweifel daran, dass solche Patienten umgestellt gehören.

Viel schwieriger ist es, diese Patienten aus dem Grenzbereich heranzuziehen. Wir haben in dieser Leitlinie, das ist erwähnt worden, mehrere Kriterien aufgestellt, wobei alle diese Kriterien, das muss man dazusagen, wenn man sie hart auf hart nimmt, am Ende wieder eine gewisse Weichheit aufweisen, sodass nicht das eine Kriterium im Sinne von Ursache und Wirkung herangezogen wird. Das heißt, wir müssen im Prinzip das Gesamtbild für den Patienten erstellen und, wie Herr Professor Röth gesagt hat, den Patienten selber an der Entscheidung beteiligen.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke schön, Herr Schubert. – Herr Professor Röth, bitte.

Herr Prof. Dr. Röth (DGHO): Kurz eine Ergänzung: Wenn man das als alleinige Anämie sieht, ist es, glaube ich zu simpel, weil wir dann mit Transfusionen zurechtkommen würden. Das ist doch eine komplexe Erkrankung. Im Vordergrund steht sicherlich die Blutzerstörung, die die ganze Zeit bei den Patienten abläuft. Man kann es, glaube ich, gut vergleichen, wenn man sich vorstellt, dass man jeden Tag eine falsche Blutkonserve transfundiert bekommt. Das ist das, was bei den Patienten abläuft. Wenn man diesen Prozess unterbinden kann, glaube ich, kann man sich gut vorstellen, dass es den Menschen und den betroffenen Patienten besser geht. Das steht mit im Vordergrund und weniger nur die Anämie als die regelmäßige Blutzerstörung und dann Komplikationen wie Thrombosen oder Nierenkomplikationen etc. Das ist, glaube ich, ganz wichtig.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke schön, Herr Röth. – Frau Wernecke, ist die Frage beantwortet?

Frau Wernecke: Ja, vielen Dank.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke. – Herr Broicher, KBV, bitte.

Herr Broicher: Ich möchte mit der Frage weitermachen, ob es Personen innerhalb des Anwendungsgebietes gibt, die Sie nicht umstellen würden. Wir haben eine hämolytische Anämie, definiert als Hämoglobin < 10. Ich verstehe Sie jetzt so, dass asymptotische Personen mit einem Hämoglobin < 10 eigentlich nicht umgestellt werden würden. Das wäre die erste Frage.

Ich habe noch eine Frage zur Retikulozytose. Sie haben auf den Schwellenwert angespielt. Was ich mich gefragt habe, ist: Der pharmazeutische Unternehmer verwendet hier eine Schwelle von $> 123 \text{ mal } 10^9$ als die Schwelle für eine Retikulozytose als Einschlusskriterium für die Definition seiner Subpopulation C, um die es im Dossier geht. Das Einschlusskriterium der Studie war aber > 100 bzw. das Ausschlusskriterium < 100 . Die Rationale dafür war, ein Knochenmarkversagen auszuschließen.

Meine Frage ist: Was sticht von diesen beiden Kriterien, falls Sie das so sagen können? Würden Sie sehen, dass Personen innerhalb dieses Anwendungsgebietes in der Praxis auch weiter mit C5 behandelt würden?

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Für Novartis hat sich Herr Melzer gemeldet. Bitte schön.

Herr Melzer (Novartis): Vielleicht mögen die Experten auf die Frage von Herrn Broicher antworten. Da will ich nicht dazwischenfunken.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): So war es auch gedacht, ich wollte Ihnen aber das Wort geben. – Dann zurück zu den Experten. Herr Professor Schubert, bitte.

Herr Prof. Dr. Schubert (DGHO): Was ich an der Stelle betonen möchte, ist: Die Anämie als hartes Ein- oder Ausschlusskriterium eignet sich nur unzureichend. Ich habe einige Patienten betreut, die mit höheren Werten als 10 Gramm pro Deziliter unter der Terminal-Komplementinhibition gewesen sind und die dabei trotzdem ordentlich beeinträchtigt waren und nach der Umstellung eine deutliche Erleichterung ihrer Symptomatik erlebt haben. Insofern, glaube ich, kann man an der Stelle nicht das eine oder das andere Kriterium wirklich für unumstößlich heranziehen. Ich denke, das kommt in der Situation auf eine gewisse Form des Gesamtbildes und das Gefühl für den Patienten an, das man dabei entwickeln muss, wenn man ihn betreut.

Wenn Ihnen ein Patient sagt, ich teile meinen Arbeitstag ein, weil ich die acht Stunden am Stück nicht schaffe, sondern lege mir eine oder zwei Stunden Mittagspause ein, in der ich mich hinlege, ist das schon ein Signal, das dem normalen Arbeitnehmer in Deutschland nicht unbedingt entspricht. Das heißt, wenn der Patient seinen Tagesablauf so strukturiert, dann macht er das zwar und hat genau diese Initiative ergriffen. Aber wenn hinterher dabei herauskommt, dass dieser Patient, obwohl er vorher einen höheren Hb-Wert hatte, nach der Umstellung sagt, das macht mir jetzt überhaupt nichts mehr aus, und wenn ich dabei noch drei Überstunden schiebe, ist das in dem Sinne für mich keine Maximalbelastung mehr. Daran sieht man durchaus einen Gewinn auf der Patientenseite.

Das Gleiche ist bei diesen Retikulozyten. Wenn Sie mich fragen, das ist in den Analysen, so durchgeführt worden. Dazu werden sicherlich die Kollegen von Novartis etwas sagen. Aber Retikulozyten sind einerseits durch die Knochenmarkpräsenz, durch die Regenerationsfähigkeit des Knochenmarks, gestaltet. Auf der anderen Seite gibt es so etwas wie Substrate, wo es manchmal etwas niedrig aussieht. Wenn die Patienten keine Folsäure oder sonst irgendetwas zu sich nehmen, sind die Retikulozyten meist auch ein Stück weit niedriger. Das heißt, da gibt es auch nicht das harte Kriterium, sodass man in der Zusammenstellung des Gesamtbildes viele Parameter gleichzeitig bewerten muss. Im Zentrum, und das ist das, worauf wir immer hinweisen, müssen der Patient und seine Bedürfnisse stehen. Wenn ein Patient unter Ravulizumab, was ein guter terminaler Komplementinhibitor ist, stabil ist, keine Bedürfnisse hat und man denkt, den muss ich jetzt nicht umstellen. Warum? Was hat er noch an Lücken nach oben? Oder wo ist die Luft nach oben? Dann lässt man das natürlich sein. Ich zumindest würde diesen Patienten nicht umstellen.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Schubert. – Herr Broicher, ist die Frage beantwortet?

Herr Broicher: Ich verstehe es so, dass die Symptomatik der betroffenen Person das höchste Kriterium ist. Dazu wäre sicherzustellen, dass kein Knochenmarkversagen da ist, dass diese Substanzklasse im Prinzip wirken kann. Habe ich das richtig verstanden?

Herr Prof. Dr. Schubert (DGHO): Das haben Sie sehr gut zusammengefasst.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Für Novartis hat sich Herr Melzer gemeldet. Bitte schön.

Herr Melzer (Novartis): Ich möchte gern auf die Fragen von Herrn Broicher und Frau Wernecke eingehen – die gingen in die Richtung der Kriterien für die Umstellung – und auf die Analysen hinweisen, die wir nachgereicht haben, in denen wir uns bereits angeschaut haben, wie das aussieht, wenn man das Kriterium Retikulozytose beiseitelässt und nur die klinisch relevante Symptomatik als Aufgriffkriterium nimmt. Wir haben gehört, dass das wohl das vorwiegend entscheidende Kriterium ist. Diese Daten liegen vor, und auch dort sieht man immer noch große Effekte, obwohl einige der Patienten herausfallen.

Frau Wernecke hat bezüglich der Transfusion in der Vorgeschichte nachgefragt. Das ist insofern, denke ich, etwas, das wir diskutieren sollten, weil das Komplementsystem aus transienten Gründen in bestimmten Phasen aktiviert sein kann. Es geht um Infektionen oder wenn zum Beispiel eine Impfung bei physiologischem Stress verabreicht wird, Entzündungsreaktionen, da kann kurzfristig ein Transfusionsbedarf bestehen. Aber wenn das vor sechs Monaten bestanden hat, bedeutet das nicht unbedingt, dass der Patient, so wie der Arzt ihn vor sich sieht, an dem Tag auch symptomatisch ist. Deshalb sehen wir hier nicht, dass dieses Kriterium ein gutes Maß dafür ist, ob der Patient symptomatisch ist, wenn die Frage ist, wird er umgestellt, ja oder nein.

Was wir uns aber schon angeschaut haben, sind sehr kurz zurückliegende Transfusionen als Maß dafür, wie es den Patienten aktuell geht. Das sind Analysen, die erst vor Kurzem, am Freitagnachmittag, validiert worden sind. Deshalb haben wir sie noch nicht vorlegen können. Die würden wir Ihnen im Nachgang an die Anhörung zukommen lassen. Dort haben wir Retikulozytose als Kriterium beiseitegelassen. Wir haben bei der Symptomatik sehr streng selektiert. Jeder Patient mit Symptomatik wurde herausselektiert. Wir haben außerdem Patienten herausselektiert, die Transfusionen in der Woche vor der Baseline hatten, wo man bei der Transfusion wirklich von einem direkten Zusammenhang mit der aktuellen Symptomatik ausgehen kann. Es ist nur noch die Hälfte der Patienten übrig, wenn man das so macht. Natürlich gehen einige Effekte verloren, aber wir sehen immer noch sowohl bei der Morbidität als auch bei der Lebensqualität signifikante Überlegenheit.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke schön, Herr Melzer. – Herr Broicher, haben Sie eine Anmerkung oder eine Rückfrage?

Herr Broicher: Ich wollte in dieselbe Richtung fragen, aber jetzt als direkte Rückfrage: Das heißt, Sie haben die konservativst mögliche Analyse durchgeführt. Alle Personen sind ausgeschlossen, die die PNH-assoziierten Symptome haben und zusätzlich noch eine extra Analyse, in der obendrauf noch die Personen ausgeschlossen sind, die eine Transfusion kurz vor Einschluss in die Studie hatten?

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Herr Melzer, bitte.

Herr Melzer (Novartis): Das ist richtig. Wir haben nur Patienten eingeschlossen, die keinerlei Symptome hatten. Wir haben niemanden zusätzlich wegen mangelnder Retikulozytose eingeschlossen. Außerdem haben wir Patienten ausgeschlossen, die Transfusionen unmittelbar vor der Baseline hatten und man einen zeitlichen Zusammenhang zur Symptomatik der Patienten herstellen kann, wie sie aktuell vorliegt. Dann sind noch 31 Patienten übrig. Bei diesen 31 Patienten sieht man immer noch statistisch signifikante Unterschiede, nicht mehr in allen Endpunkten selbstverständlich, weil die Streuung im Verhältnis zur Fallzahl hoch ist. Aber wir sehen immer noch Effekte. Das reichen wir Ihnen gerne unmittelbar nach der Anhörung nach.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke schön. – Herr Broicher, ist die Frage beantwortet?

Herr Broicher: Darf ich dazu noch etwas sagen?

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Ja, klar.

Herr Broicher: Was sagen die Kliniker zu dieser Analyse? Würden Sie diese Personen unter C5 belassen?

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Wer möchte?

Herr Prof. Dr. Schubert (DGHO): Wenn ich darauf antworten darf?

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Schubert (DGHO): Herr Wörmann hat Vortritt.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Grundsätzlich finde ich das gut, weil das nahe an der Klinik ist. Ich freue mich, dass Sie so brav sind und darauf hören. Aber wir hätten die Daten gern gesehen, bevor wir in einer öffentlichen Anhörung dazu Stellung nehmen sollen.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Herr Wörmann. – Herr Schubert, bitte.

Herr Prof. Dr. Schubert (DGHO): Ich glaube, was hier herauskommt, ist, dass es nicht das eine Kriterium gibt, nach dem man entscheiden kann, dieser Patient muss umgestellt werden oder nicht. Ich glaube, das ist das, was dabei herauskommt. Das heißt, wenn man das eine Kriterium weglässt oder das andere herausnimmt, dann bleibt am Ende etwas übrig, woraus hinterher ein Vorteil in der Gesamtpopulation bzw. in der Untergruppe zu sehen ist. Am Ende ist das die statistische Aussage dessen, was ich versucht habe, vorher darzulegen, dass man das in einem Kontext sehen muss. Das heißt, dass nicht der eine Patient nur deshalb, weil er keine Retikulozytenvermehrung hat, nicht umgestellt werden muss, sondern dass man nach den anderen Dingen genauso sehen muss. Ich glaube, das ergibt sich daraus, und das würde auch von der Seite aus Sinn machen.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Herr Schubert. – Herr Göbel, PatV, bitte.

Herr Göbel: Ich haue in dieselbe Kerbe, wenn Herr Schubert sagt, dass es nicht an einem Faktor festgemacht werden kann. Das ist auch die Erfahrung, die wir in der Patienten-Community gemacht haben. Dementsprechend interessiert mich, ob vielleicht der Parameter Haptoglobin eine Rolle spielt. Wenn die Herren von Novartis die Auswertung nachreichen, würde mich durchaus interessieren, ob sie vielleicht schon auf diesen Faktor geschaut haben.

Aber meine eigentliche Frage, die mehr oder weniger in diesen Graubereich hineinzählt, bezieht sich auf Patienten, die ihre Verbesserung tatsächlich einbüßen. Nun kann es sein, dass wir einen größeren Bias haben, weil sich an die Patientenorganisation bevorzugt die Leute wenden, die Probleme haben. Mich interessiert sowohl von Novartis als auch von den Klinikern insbesondere, ob sich diese Erfahrung auch bei denen widerspiegelt. Wir erleben, ich würde nicht sagen zunehmend, aber immer wieder, dass sich insbesondere Patientinnen und Patienten, die schon länger mit ihrem Krankheitsgeschehen und ihrem Behandlungsgeschehen aktiv sind, mit der Thematik an uns wenden, wir haben Iptacopan bekommen, es ging uns wirklich besser. Dann haben wir gemerkt, dass es sukzessive wieder schlechter wurde, dass das anfänglich positive Erfahren, das Herr Schubert vorhin geschildert hat, dass man den Unterschied merkt, sich wieder in die Richtung entwickelt, wie es vorher gewesen ist, bevor man zu Iptacopan gewechselt hat. Mich interessiert die Einschätzung, inwieweit wir nur bei uns einen fiesen Bias haben oder ob sich das auch irgendwo anders niederschlägt.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Herr Göbel. – Nur eine Klarstellung: Ich habe es so verstanden, dass das, was nachgeliefert wird, unverzüglich nach der heutigen Anhörung

geliefert wird. Das muss diese Woche sein. Nächste Woche ginge das nicht mehr. Aber zu Ihrer Frage jetzt Herr Lippert von Novartis.

Herr Lippert (Novartis): Ich kann nicht bestätigen, dass es einen Abfall gibt. Wir sehen, dass die Patienten auf Iptacopan diese Lebensqualität beibehalten und auch den Hb-Wert entsprechend, der dann gut gehalten werden kann, teilweise auch über 12. Das zeigt sich auch in den Studiendaten. Das heißt, aktuell sind es die Zweijahresdaten der Phase III. Jetzt zum EHA-Kongress kommen die nächsten drei, vier Jahre hinzu. Auch da sehen wir die sehr gute Wirksamkeit von Iptacopan und dass auch die Lebensqualität erhalten bleibt. Das deckt sich mit dem, was uns von den Ärzten widerspiegelt wird.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke schön, Herr Lippert. – Gibt es von den Klinikern Ergänzungen? – Herr Röth, bitte.

Herr Prof. Dr. Röth (DGHO): Ich glaube, man kann bestätigen, was Herr Lippert gesagt hat. Die Patienten berichten sicherlich, dass es manchmal Schwankungen gibt, aber doch auf einem ganz anderen Niveau. Dieser Effekt der Verbesserung der Laborwerte und auch des Befindens ist anhaltend und durchgehend. Erfreulicherweise sind die Patienten auch in kritischen Situationen wie hier, was wir gerade erwähnt haben, zum Beispiel Infektionen, stabil. Es kommt zu keinem Durchbruch wegen dieser oralen Therapie. Das ist im Vergleich vielleicht zu früheren Komplementinhibitoren sehr zufriedenstellend.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Herr Röth. – Wir gehen in unserer Runde weiter. Herr Kranz vom IQWiG hat sich gemeldet. Bitte schön.

Herr Dr. Kranz: Ich möchte gerne anmerken, dass man hier zwei Dinge trennen muss. Das eine ist, bei welchen Patienten eine Indikation zur Therapieumstellung auf einen C3-Inhibitor besteht. Wir haben mehrfach gehört, gegebenenfalls profitieren mehr Patienten davon. Dafür können auch die Daten aus der Studie des pU potenziell hilfreich sein. Das ist die eine Frage. Müsste man öfter die Therapie umstellen, weil es diese Patienten gibt, die eine Symptomatik haben, die vielleicht nicht direkt angegeben wird, aber die man trotzdem überkommen kann, indem man auf einen C3-Inhibitor umstellt?

Das andere ist die Frage der Nutzenbewertung, ob bei den Patienten, die eine Umstellungsindikation haben, wie auch immer man das definiert, wir haben gehört, das ist sehr patientenindividuell, Iptacopan einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, nämlich den anderen zugelassenen C3-Inhibitoren, bietet. Letzteres kann die vom pU vorgelegte Studie nicht beantworten, denn es wurde nur der eine Arm umgestellt, nämlich der Interventionsarm, während die anderen Patienten mit einem C5-Inhibitor weiterbehandelt wurden und das, obwohl laut pU zahlreiche Patienten von einer solchen Umstellung profitieren würden. Dennoch hat man nur in einem Therapiearm umgestellt.

Vielleicht noch ein weiterer Punkt, der auch dafür spricht, dass die Patienten im Vergleichsarm nicht adäquat behandelt wurden: Die Patienten sind in eine Studie gegangen. Insofern ist davon auszugehen, dass sie sicherlich ein grundlegendes Bedürfnis hatten, etwas an ihrer Therapie zu tun, weil so eine Studienteilnahme auch eine Belastung darstellt. Ich denke, ein Großteil der Patienten wird in die Studie gegangen sein, um mit einem neuen Medikament, also entsprechend einer Therapieumstellung, behandelt zu werden, und nicht, um ihre bisherige Therapie weiterzuführen, weil das sie im Versorgungsalltag ebenfalls erhalten würden.

Eine Frage dazu an den pU: Sie sagen, eigentlich hätten alle diese Patienten von einer Therapieumstellung profitiert, obwohl sie keine extravasale Hämolyse haben. Woran würden Sie im Versorgungsalltag festmachen, ob ein Patient eine Therapieumstellung benötigt, wenn doch alle diese Kriterien negativ sind?

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Herr Kranz. – Herr Melzer, Sie haben sich dazu gemeldet.

Herr Melzer (Novartis): Vielen Dank, Herr Kranz. Ich verstehe, worauf Sie hinaus wollen. Es scheint erst einmal schwierig, den Zusammenhang herzustellen. Das Wichtige ist, dass wir unterscheiden zwischen der klinisch manifesten Symptomatik, mit der der Patient zum Arzt geht. Hier sehen wir in der Studie, es gibt eine Gruppe, bei der keine klinisch manifeste Symptomatik besteht. Wenn sie sich mit dem Arzt unterhalten, dokumentiert der Arzt, der Patient hat in keiner der sieben Ausprägungen, die hier dokumentiert werden, keine Symptome. Er hat vor Kurzem keine Transfusion gebraucht. Auch seine Retikulozyten sind nicht über der Norm erhöht. Das bedeutet nicht, dass der Patient keine extravasale Hämolyse hat. Es bedeutet, dass die extravasale Hämolyse, die da ist, nicht so stark ausgeprägt ist, dass sie eine Umstellung gemäß der Kriterien der Leitlinie unbedingt erforderlich macht.

Jetzt haben wir das andere Kriterium, nämlich die Fachinformation von Iptacopan. Die erlaubt bei den Patienten, bei denen die Leitlinie noch nicht sagt, hier muss unbedingt umgestellt werden, schon vorher eine Umstellung. Da ist das Kriterium die hämolytische Anämie. Das steht in der Fachinformation von Iptacopan. Hämolytische Anämie haben wir dann, wenn der Hämoglobinwert reduziert ist. Das ist bei allen Patienten in der APPLY gegeben. Wir haben das, wenn diese Reduktion des Hämoglobinwerts nicht auf eine aplastische Anämie zurückzuführen ist, das heißt, wenn keine Knochenmarksinsuffizienz besteht. Das besteht auch bei den Patienten in der APPLY-Studie nicht. Patienten mit Knochenmarksinsuffizienz waren aus der Studie ausgeschlossen.

Das heißt, wir haben in der APPLY zwei Populationen. Beide sind vom Anwendungsgebiet von Iptacopan umfasst. Eine hat das Kriterium der klinisch relevanten extravasalen Hämolyse erfüllt. Da, gebe ich Ihnen recht, wäre der Vergleich mit einem anderen proximalen Inhibitor der richtige Vergleich in der Nutzenbewertung. Dann haben wir eine andere Population. Diese Population hat keine klinisch manifeste Symptomatik, aber eine unterschwellige, wenn auch existierende extravasale Hämolyse, die diese Schwelle noch nicht erreicht, das zwingend umgestellt werden müsste. Auch da kann umgestellt werden. Das heißt, die Indikation gemäß Fachinformation besteht, aber es muss noch nicht umgestellt werden.

Das ist genau die Fragestellung für die Nutzenbewertung: Umstellen oder weiterbehandeln? Genau da greift die Studie und zeigt den relevanten Vergleich, der für die Nutzenbewertung in dieser Teilpopulation relevant ist.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Herr Melzer. – Herr Kranz, Sie haben eine Nachfrage?

Herr Dr. Kranz: Ich möchte betonen, dass die Fragestellung nicht ist, welche Patienten umgestellt werden sollen, sondern die Frage ist, ob bei den Patienten, die umgestellt werden, Iptacopan einen Vorteil gegenüber den anderen C3-Inhibitoren bietet. Sie haben gerade auf die Fachinformation abgestellt. Ich habe mir das im Vorgang zu dieser Anhörung noch einmal angeschaut. Die Fachinformationen zu Danicopan und auch zu Pegcetacoplan sind quasi wortgleich zu der Zulassung von Iptacopan. Deshalb verstehe ich nicht, warum Sie davon ausgehen, dass die Patienten auf Iptacopan laut Fachinformation umgestellt werden könnten, obwohl das gemäß Danicopan und Pegcetacoplan genauso gut möglich wäre.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Herr Melzer, können Sie dazu ausführen?

Herr Melzer (Novartis): Ja, gerne. Für die Frage, was die richtige zVT ist, ist aus unserer Sicht relevant, was in der Praxis empfohlen wird und nicht nur die Fachinformation der Therapie. Empfohlen wird bei diesen Patienten die Fortführung der C5-Inhibition. Deshalb ist das aus unserer Sicht bei diesen Patienten die zweckmäßige Vergleichstherapie.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke schön. – Herr Kranz, haben Sie weitere Fragen?

Herr Dr. Kranz: Nein, vielen Dank.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke. – Gibt es weitere Fragen? – Das ist nicht der Fall. Dann sind wir mit der Anhörung durch. Ich möchte damit dem Unternehmer die Gelegenheit geben, abschließend aus seiner Sicht die wichtigsten Aspekte im Rahmen eines Schlusswortes zusammenzufassen. Machen Sie das wieder, Herr Wasmuth?

Herr Wasmuth (Novartis): Das übernehme ich wieder. – Vielen Dank, Herr Niemann, für die Möglichkeit eines kurzen Schlusswortes. Wir haben heute sehr lange über die Patientenpopulation diskutiert, für die eine Fortsetzung der C5-Behandlung der Versorgungsstandard ist. Wir haben, denke ich, auch gehört, das ist keine einfache Frage. Wir haben gehört, es hängt vom individuellen Patienten ab.

Ein Begriff ist mir noch im Ohr. Es gibt nicht das eine Kriterium. Genau das ist der Grund, weil wir das ähnlich sehen, dass wir verschiedene Analysen im Dossier und mit der Stellungnahme geliefert haben. Ich möchte mich noch einmal entschuldigen, dass die neue Analyse leider nicht vorher fertig geworden ist. Aber die haben wir erst letzten Freitag bekommen. Die Fristen sind immer sehr kurz. Das kennen Sie auch. Deshalb haben wir eine weitere Analyse hinterhergeschoben, die wir Ihnen kurzfristig zukommen lassen werden.

Auch da und in allen anderen Sensitivitätsanalysen, wie man es auch betrachtet, sieht man immer die Vorteile in der Morbidität und der Lebensqualität. Von daher ist in der Gesamtschau von einem beträchtlichen Zusatznutzen für Iptacopan auszugehen, und zwar genau in dieser Patientenpopulation, bei der die Fortführung der C5-Behandlung den Versorgungsstandard trifft. Ich hoffe, dass das in den nachfolgenden Beratungen berücksichtigt wird. Wir schicken gerne im Nachgang die Daten. Das wird heute im Laufe des Tages passieren. – Vielen Dank.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Damit bedanke ich mich bei Ihnen. Ich danke vor allen Dingen auch den klinischen Experten dafür, dass sie uns heute mit ihrer Expertise umfassend zur Verfügung standen. Herr Professor Röth, Herr Professor Schubert und Herr Professor Wörmann, vielen Dank.

Wir werden das, was heute umfassend ausgetauscht wurde, im Unterausschuss weiter beraten und dort die Entscheidungen treffen. Für heute bedanke ich mich bei Ihnen, wünsche Ihnen noch einen sehr schönen sonnigen Nachmittag. Denjenigen, die mit der Anhörung durch sind, wünsche ich einen schönen weiteren Nachmittag und eine schöne sonnige kurze weitere Arbeitswoche. Vielen Dank.

Schluss der Anhörung: 13:51 Uhr