



# Mündliche Anhörung

gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V  
**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 Durchbruchhämolyse. 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 Hämoglobinstieg 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 adhärennten 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 coprimäre 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 Durchbruchhämolyse 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 Durchbruchhämolyse 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 Leukämiekloons 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 Iptacoplan 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 Iptacoplan in der Switch-Situation. Will heißen, wir haben hier Pegcetacoplan und Iptacoplan 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 Iptacoplan 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 Iptacoplan 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