

Amendment



Gemeinsamer
Bundesausschuss

**zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit
neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V**

**Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a
Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo**

Wirkstoff: Iptacopan

**Anwendungsgebiet: Paroxysmale nächtliche
Hämoglobinurie (PNH), vorbehandelte Patienten**

Dossierbewertung vom 7. Oktober 2024

Datum des Amendments: 28. November 2024

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Hintergrund.....	5
2 Fragestellung.....	5
3 Liste der verwendeten Quellen.....	5
4 Operationalisierung der patientenberichteten Endpunkte	6
5 Ergebnisse	7
5.1 Transfusionsfreiheit	7
5.2 Durchbruchhämolyse (ergänzend dargestellt)	8
6 Zusammenfassung.....	9
Referenzen	10

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Transfusionsfreiheit; Studie APPLY-PNH, FAS (Datenschnitt: 26.09.2022 (RCP) sowie 06.03.2023 (Extensionsphase))	7
Tabelle 2: Auftreten einer Durchbruchhämolyse mit Vorliegen von Symptomen zu Woche 24; Studie APPLY-PNH, FAS (Datenschnitt: 26.09.2022 (RCP))	8

Abkürzungsverzeichnis

EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Core 30
EQ-5D-VAS	Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5-Dimension
FACIT-Fatigue	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue Scale
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
Hb	Hämoglobin
KI	Konfidenzintervall
LDH	Laktatdehydrogenase
N	Anzahl
PGIS	Patient Global Impression of Severity
PNH	Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie
PRO	Patient-Reported Outcome
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCP	Randomisiert kontrollierte Studienphase
RR	Relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
ULN	Upper Limit of Normal
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA

1 Hintergrund

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

In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus Patienten in folgender Indikation eingeschlossen: Behandlung erwachsener Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die eine hämolytische Anämie aufweisen, vorbehandelte Patienten.

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hatte am 26. Juni 2024 ein Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) eingereicht. Als bewertungsrelevante Studie wurde die pivotale Studie APPLY-PNH für die Nutzenbewertung herangezogen. Dabei handelt es sich um eine multizentrische, offene, randomisiert kontrollierte Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit des Faktor-B-Inhibitors Iptacopan (LNP023) im Vergleich zu Eculizumab oder Ravulizumab bei Patientinnen und Patienten mit PNH, die trotz mindestens 6-monatiger stabiler Behandlung mit Anti-C5-Antikörpern weiterhin eine Anämie (Hämoglobin < 10 g/dl) aufweisen.

Die Nutzenbewertung wurde am 7. Oktober 2024 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Eine mündliche Anhörung fand am 11. November 2024 statt, in der offene Fragen zu den in den schriftlichen Stellungnahmen dargelegten Daten und Argumentationen erörtert wurden.

Der Unterausschuss Arzneimittel bat um eine Neubewertung der mit der schriftlichen Stellungnahme nachgereichten ergänzenden Auswertungen zu den Endpunkten „Transfusion“, „Transfusionsfreiheit“ und „Durchbruchhämolyse“ sowie um Information bezüglich der Reihenfolge der erhobenen PRO-Instrumente.

2 Fragestellung

Mit diesem Amendment werden die am 22. Oktober 2024 durch den pU im Stellungnahmeverfahren zur Nutzenbewertung nachgereichten Analysen hinsichtlich der Endpunkte „Transfusionsfreiheit“ und „Durchbruchhämolyse“ dargestellt und bewertet. Es wird zudem die Reihenfolge der in der Studie verwendeten PRO-Instrumente berichtet.

3 Liste der verwendeten Quellen

Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Iptacopan wurden folgende Quellen für dieses Amendment herangezogen:

- Schriftliche Stellungnahme des pU vom 22. Oktober 2024 [5]
- Herstellerdossier [3,4]
- Studienbericht [1,2]

4 Operationalisierung der patientenberichteten Endpunkte

Laut Stellungnahme des pU wurden die PRO-Instrumente von den Patientinnen und Patienten zu den Visiten stets in folgender Reihenfolge ausgefüllt:

1. FACIT-Fatigue
2. PGIS
3. EORTC QLQ-C30
4. EQ-5D-VAS

Entsprechende Nachweise, welche die festgeschriebene Reihenfolge belegen, wurden nicht vorgelegt. Die Festlegung einer gleichbleibenden Reihenfolge stellt sicher, dass mögliche Einflüsse, die das Ausfüllen eines Fragebogens auf die Beantwortung des folgenden Instruments hat, über die Studie hinweg konstant sind. Der pU gibt weiterhin an, dass der FACIT-Fatigue und der PGIS beim Ausfüllen nicht übersprungen oder verschoben werden konnten. Entsprechend der Reihenfolge ergibt sich, dass der FACIT-Fatigue unbeeinflusst von den weiteren eingesetzten Instrumenten ausgefüllt wurde, während das Ausfüllen der darauffolgenden Instrumente durch die vorangegangenen beeinflusst worden sein könnten. Wie oben beschrieben, ist durch die feste Reihenfolge jedoch sichergestellt, dass die Einflüsse über die Studie konstant sind. Weiterhin wird angemerkt, dass eine inhaltliche Überschneidung (Doppelerfassung) der Fatigue durch die verwendeten Instrumente vorliegt. Die erfassten Effekte werden dabei jeweils bestätigt.

5 Ergebnisse

5.1 Transfusionsfreiheit

Der pU reicht mit der schriftlichen Stellungnahme zusätzliche Analysen hinsichtlich der Transfusionsvermeidung bzw. dem Erhalt von Transfusionen nach. Dabei werden die folgenden in der Nutzenbewertung adressierten Kritikpunkte hinsichtlich der Operationalisierung des Endpunkts berücksichtigt.

- Es wurden Auswertungen beginnend mit Tag 1 bis Woche 24 (Ende der randomisierten Studienphase) sowie bis Woche 48 (Ende der Extensionsphase) nachgereicht.
- Weiterhin wurden nur jene Patientinnen und Patienten als Non-Responder gezählt, die auch tatsächlich eine Transfusion erhielten. Patientinnen und Patienten, welche lediglich die präspezifizierten Transfusionskriterien erfüllten, jedoch keine Transfusion erhielten, wurden entsprechend als nicht transfundiert gewertet.
- Weiterhin wurden Transfusionen nur dann gezählt, wenn bei diesen unabhängig vom Hb-Wert auch gleichzeitig Symptome der Anämie vorlagen.

Die Ergebnisse dieser Analysen werden in Tabelle 1 zusammengefasst. Das Verzerrungspotential des Endpunkts wird aufgrund des offenen Studiendesigns weiterhin als hoch eingestuft. Es werden zusätzliche Analysen zum Endpunkt „Transfusionen“ nachgereicht, d. h. es werden im Gegensatz zum Endpunkt „Transfusionsfreiheit“ jene Patientinnen und Patienten gezählt, bei denen mindestens eine Transfusion vorlag. Das verabreichen einzelner Transfusionen wird jedoch als nicht patientenrelevant erachtet.

Tabelle 1: Transfusionsfreiheit; Studie APPLY-PNH, FAS (Datenschnitt: 26.09.2022 (RCP) sowie 06.03.2023 (Extensionsphase))

Studie APPLY-PNH Transfusionsfreiheit ¹⁾	Iptacopan N = 62	Anti-C5- Antikörper N = 35	RR [95%-KI] ²⁾ p-Wert
RCP – Tag 1 bis Woche 24			
Personen mit Ereignis, n (%)	57 (91,9)	17 (48,6)	1,89 [1,34; 2,68]; < 0,001
RCP + Extensionsphase – Tag 1 bis Woche 48			
Personen mit Ereignis, n (%)	55 (88,7)	17 (48,6)	1,83 [1,28; 2,60]; < 0,001

¹⁾ Transfusion umfasst nur die tatsächlich erhaltenen Transfusionen bei gleichzeitig vorliegender Symptomatik.

²⁾ RR ohne Adjustierung mit 95%-Wald-KI.

Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; RCP: Randomisiert kontrollierte Studienphase; RR: Relatives Risiko.

5.2 Durchbruchhämolyse (ergänzend dargestellt)

Eine Durchbruchhämolyse war in der Studie APPLY-PNH definiert als ein LDH-Wert $> 1,5 \times \text{ULN}$ bei gleichzeitigem Absinken des Hb-Werts um $\geq 2 \text{ g/dl}$, ohne das klinische Anzeichen bzw. Symptome vorhanden sein mussten. Eine Durchbruchhämolyse konnte somit ausschließlich auf Laborparametern (LDH und Hb) basieren, ohne das klinisch relevante Symptome auftraten. Der pU reichte mit der schriftlichen Stellungnahme ergänzende Analysen hinsichtlich der Durchbruchhämolyse ein, welche ausschließlich symptomatische Patientinnen und Patienten einschließt. Als Effektschätzer berechnet der pU das Ratenverhältnis der geschätzten jährlichen Rate. Für die Analyse wurde die Anzahl der Ereignisse während der 24-wöchigen RCP auf ein Jahr extrapoliert. Dies wird aufgrund des fluktuierenden Krankheitsverlaufs als kritisch bewertet. Entsprechend wurde das RR basierend auf der Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Durchbruchhämolyse nachberechnet (siehe Tabelle 2). Das Verzerrungspotential des Endpunkts wird wie in der Nutzenbewertung erwähnt, aufgrund des offenen Studiendesigns, als hoch eingestuft.

Tabelle 2: Auftreten einer Durchbruchhämolyse mit Vorliegen von Symptomen zu Woche 24; Studie APPLY-PNH, FAS (Datenschnitt: 26.09.2022 (RCP))

Studie APPLY-PNH Durchbruchhämolyse	Iptacopan N = 62	Anti-C5- Antikörper N = 35	RR [95%-KI]; p-Wert
Personen mit mindestens einem Ereignis, n (%)	1 (1,6)	6 (17,1)	0,09 [0,01; 0,75]; 0,004

Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; RCP: Randomisiert kontrollierte Studienphase; RR: Relatives Risiko.

6 Zusammenfassung

Es zeigt sich in der Transfusionsfreiheit der nachgereichten Analysen ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Iptacopan im Vergleich zur Anti-C5-Antikörper-Therapie mit einem RR von 1,89 (95%-KI: [1,34; 2,68]) von Tag 1 bis Woche 24 sowie unter Berücksichtigung der 48-wöchigen Extensionsphase ein RR von 1,83 (95%-KI: [1,28; 2,60]). Auch hinsichtlich der Durchbruchhämolyse kann ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Iptacopan gegenüber dem Kontrollarm mit einem RR von 0,09 (95%-KI: [0,01; 0,75]) für Personen mit einem Ereignis aufgezeigt werden. Das Verzerrungspotential der beiden genannten Endpunkte wird aufgrund des offenen Studiendesigns weiterhin als hoch eingeschätzt.

Referenzen

1. **Novartis.** A randomized, multicenter, active-comparator controlled, open-label trial to evaluate efficacy and safety of oral, twice daily LNP023 in adult patients with PNH and residual anemia, despite treatment with an intravenous anti-C5 antibody (CLNP023C12302); clinical study report, final analysis [unveröffentlicht]. 2023.
2. **Novartis.** A randomized, multicenter, active-comparator controlled, open-label trial to evaluate efficacy and safety of oral, twice daily LNP023 in adult patients with PNH and residual anemia, despite treatment with an intravenous anti-C5 antibody (CLNP023C12302); supplementary clinical study report, v1.0 [unveröffentlicht]. 2023.
3. **Novartis Pharma.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4 A – Anhang 4-G: Iptacopan (Fabhalta), vorbehandelte erwachsene Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die eine hämolytische Anämie aufweisen; Ergänzende Analysen zur Studie APPLY-PNH [unveröffentlicht]. 26.06.2024.
4. **Novartis Pharma.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4 A: Iptacopan (Fabhalta), vorbehandelte erwachsene Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die eine hämolytische Anämie aufweisen; Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [online]. Berlin (GER): Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA); 26.06.2024. [Zugriff: 27.11.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7771/2024_06_26_Modul4A_Iptacopan.pdf.
5. **Novartis Pharma.** Schriftliche Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V: Iptacopan [unveröffentlicht]. 22.10.2024.