



(21784) FABHALTA, Novartis Pharma Schweiz AG

Aufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 1. April 2025

1 Zulassung Swissmedic

FABHALTA wurde von Swissmedic per 29. August 2024 mit folgender Indikation zugelassen:

„FABHALTA ist als Monotherapie für die Behandlung erwachsener Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH) indiziert, die trotz einer mindestens 6-monatigen Behandlung mit einem C5-Inhibitor unzureichend angesprochen hatten (siehe «Klinische Wirksamkeit»).“

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Wirkmechanismus¹

„[...] Iptacopan ist der erste proximale Komplementinhibitor, der an den Faktor B (FB) bindet um den alternativen Aktivierungsweg bei PNH selektiv zu hemmen. Die Hemmung von FB verhindert die Aktivität der mit dem alternativen Weg verbundenen C3-Konvertase und die anschliessende Bildung von C5-Konvertase. Bei PNH wird die intravaskuläre Hämolyse (IVH) durch den nachgeschalteten Membranangriffskomplex (MAC) vermittelt, während die extravaskuläre Hämolyse (EVH) durch die C3b-Opsonisierung erleichtert wird. Iptacopan wirkt proximal im alternativen Weg der Komplementkaskade, um sowohl die C3b-vermittelte EVH als auch die terminal komplementvermittelte IVH zu kontrollieren.[...]“

Krankheitsbild²

Bei der paroxysmalen nächtlichen Hämoglobinurie (PNH) handelt es sich um eine seltene erworbene Erkrankung hämatopoetischer Stammzellen des Knochenmarkes. Die Erkrankung verläuft klinisch variabel, charakteristisch sind eine intravasale Hämolyse, eine Thrombophilie, mit der Neigung zu Thrombosen in typischer und atypischer Lokalisation und eine Zytopenie, die in ihrer Ausprägungsform von einer milden, subklinischen Zytopenie bis hin zu einer schweren Panzytopenie (aplastische Anämie/PNH-Syndrom) reichen kann. Überwiegend leiden die Betroffenen unter Fatigue, Dyspnoe und Schmerzen, die in der Regel moderat bis sehr schwer ausfallen. Die Hauptursache der Morbidität und Mortalität liegt jedoch in der Thrombophilie. 30 bis 50% der PNH-Patienten ohne spezifische Therapiemassnahmen entwickeln Thrombosen, welche die Haupttodesursache der PNH darstellen.

Standard of Care¹

Die Therapie erfolgt symptomorientiert. Bei asymptomatischen PatientInnen wird eine abwartende Haltung empfohlen, ggf. mit prophylaktischer Antikoagulation. Bei symptomatischen PatientInnen hat

¹ Fachinformation FABHALTA, Stand März 2024

² Onkopedia, Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH) ICD-10:D59.5 (Stand Juni 2023)

die Entwicklung einer gezielten medikamentösen Inhibition der (terminalen) Komplement-Kaskade eine deutliche Verbesserung der klinischen Symptomatik sowie die Möglichkeit erbracht, krankheitsbedingte Komplikationen therapeutisch zu unterbinden. In der Schweiz werden die Anti-C5-Antikörper **Eculizumab (SOLIRIS)** und **Ravulizumab (ULTOMIRIS)** eingesetzt und vergütet. Die Überlebensraten hat sich durch die Einführung dieser monoklonalen Antikörper deutlich verbessert. Allerdings bleibt unter dieser Behandlung bei bis zu 60% der PatientInnen eine klinisch bedeutsame Restanämie zurück.

Etwa ein Drittel der PatientInnen benötigen unter laufender Therapie mit C5-Inhibitoren weiterhin Transfusionen. Bei einigen dieser PatientInnen liegt eine begleitende Knochenmarkinsuffizienz vor, so dass nicht ausreichend Erythrozyten gebildet werden. Je ausgeprägter eine solche Markinsuffizienz ist, desto geringer sind auch die Aussichten, die Anämie durch Komplement-Blockade zu verbessern. Bei vielen PatientInnen mit fortbestehender Anämie liegt jedoch als Grundlage eine signifikante extravasale Hämolyse vor. Mit **Pegcetacoplan (ASPAVELI, subkutane Infusion)** ist seit dem 01. Juni 2023 ein neuer Wirkstoff in der SL aufgeführt, welcher den Faktor C3 inhibiert und somit andere Komponenten der Komplementkaskade hemmt. Es können sowohl die intravaskuläre als auch die extravaskuläre Hämolyse kontrolliert werden.

Iptacopan (FABHALTA) ist ein oraler, proximale Komplementinhibitor und wird gemäss Swissmedic Wortlaut, bei Patienten eingesetzt, welche unter einer 6-monatigen stabilen C5-Inhibitoren Therapie unzureichend Ansprechen (Zweitlinientherapie), dies analog der aktuellen Limitierung von ASPAVELI.

Per 30. April 2024 wurde von Swissmedic **Danicopan (VOYDEYA, oral)** zugelassen. VOYDEYA wird angewendet als *„Zusatztherapie zu Ravulizumab oder Eculizumab zur Behandlung bei klinisch relevanter extravaskulärer Hämolyse (EVH, definiert entsprechend aktuell gültiger klinischer Leitlinien) nach mindestens 6-monatiger Monotherapie mit einem C5-Inhibitor bei erwachsenen Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH; siehe «Klinische Wirksamkeit»[...].³*

Der einzige potentiell kurative Therapieansatz bei PNH ist die allogene Stammzelltransplantation. Eine Indikation für eine allogene Stammzelltransplantation ergibt sich bei einer PNH im Kontext einer schweren aplastischen Anämie.

Studienlage

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Iptacopan bei erwachsenen Patienten mit PNH wurde in zwei multizentrischen, randomisierte, offenen, 24-wöchigen Phase-3-Studien untersucht: eine aktive, kontrollierte Vergleichsstudie bei C5-Inhibitoren vorbehandelten PNH-Patienten (APPLY-PNH, Zweitlinientherapie) und eine einarmige Studie bei Therapie-naiven PNH-Patienten (APPOINT-PNH; Erstlinientherapie). Da die Erstlinientherapie nicht Teil der vorliegenden Verfügung ist, wird diese Studie hier nicht weiter aufgeführt. Weiter läuft voraussichtlich bis 2028 eine offene, einarmige, multizentrische rollover Verlängerungsstudie (NCT04747613; CLNP023C12001b), welche Patienten einschloss, welche die Phasen-2 oder Phase-3 Studien mit Iptacopan abgeschlossen haben. Ausserdem wird eine multizentrische, offene, einarmige Phase 3b-Studie über einen Zeitraum von 24 Wochen durchgeführt. Dabei handelt es sich um Patienten, die von einer stabilen Therapie mit C5-Inhibitoren (insbesondere solche mit einem Hb-Wert von ≥ 10 g/dl) auf Iptacopan umgestellt wurden (APPULSE-PNH; NCT05630001). Abstract Daten, welche dem EHA (European Hematology Association) Kongress eingereicht wurden, liegen dem BAG vor. Ein Peer-Review Publikation liegt nicht vor. Eine PNH NIS Past Authorization Safety Studie (PASS) ist laut Zulassungsinhaberin geplant.

Iptacopan wird gemäss clinicaltrials.gov in weiteren klinischen Studien für verschiedene Indikationsgebiete untersucht, darunter beispielsweise atypisches hämolytisch-urämisches Syndrom (aHUS) und IgA-Nephropathie.

Studie 1 – APPLY-PNH (NCT04558918)

Peffault de Latour, R., et al., Oral Iptacopan Monotherapy in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. N Engl J Med, 2024. 390(11): p. 994-1008

³ Fachinformation VOYDEYA, November 2023

Design:

Multizentrische, randomisierte, offene, aktiv kontrollierte Phase-3-Studie über 48 Wochen bei PNH-Patienten mit Anämie (Hb-Wert < 10g/dl) trotz Behandlung über mindestens sechs Monate mit einem stabilen Therapieschema mit C5-Inhibitoren (Eculizumab oder Ravulizumab) [Überlegenheitsstudie].

Relevante Einschlusskriterien:

- Patienten ≥ 18 Jahren mit PNH-Diagnose,
- stabile Therapieschema mit C5-Inhibitoren (Eculizumab oder Ravulizumab) für mindestens 6 Monate vor Randomisierung,
- durchschnittliche Hb-Wert < 10 g/dl (historische Daten über mindestens 4 Monate, bestätigt durch zentrale Labordaten während des Screenings),
- Impfung gegen *Neisseria meningitidis* vor Studieneintritt.

Relevante Ausschlusskriterien:

- Knochenmarksinsuffizienz,
- Empfang eines hämatopoetischen Stammzelltransplantats,
- Patienten auf stabiler Eculizumab-Dosierung mit Dosisintervall von 11 oder weniger Tagen oder Patienten auf stabiler Ravulizumab-Dosierung mit Dosisintervall von weniger als 8 Wochen.
- Aktive systemische bakterielle, virale oder pilzartige Infektion innerhalb von 14 Tagen vor der Verabreichung der Prüfsubstanz,
- Vorliegen von Begleiterkrankungen, einschliesslich schwerer Nierenerkrankung, fortgeschrittener Herzerkrankung, schwerer Lungenerkrankung, und anderen.

Intervention:

97 Patienten wurden im Verhältnis 8:5 randomisiert:

- n=62: Iptacopan 200 mg zweimal täglich
- n=35: C5-Inhibitoren
 - o n=23: Eculizumab-Monotherapie i.v. alle 2 Wochen
 - o n=12; Ravulizumab-Monotherapie i.v. alle 8 Wochen

Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach vorheriger Behandlung mit C5-Inhibitoren (Eculizumab/Ravulizumab) und Transfusionsanamnese (ja/nein) innerhalb der letzten 6 Monate.

Ausgangsscharakteristika zu Studienbeginn:

Die durchschnittliche Dauer der vorherigen Behandlung mit C5-Inhibitoren betrug 3,8 Jahre in der Verumgruppe respektive 4,2 Jahre in der C5-Inhibitor-Gruppe. Der mittlere Hämoglobinwert betrug in beiden Behandlungsarmen 8,9 g/dl. Im Verumarm erhielten 40 Patienten Eculizumab (65%) und 22 Ravulizumab (35%) 6 Monate vor Randomisierung. 60% in der C5-Inhibitor-Gruppe und 56% in der Iptacopan-Gruppe erhielten in den 6 Monaten vor Randomisierung Erythrozyten-Transfusionen. Der mittlere LDH-Ausgangswert betrug 269,1 U/L in der Iptacopan-Gruppe und 272,7 U/L in der C5-Inhibitor-Gruppe. In der Iptacopan-Gruppe und in der C5-Inhibitor-Gruppe hatten 19,4% respektive 29% der Patienten eine Vorgeschichte mit schwerwiegenden vaskulären Ereignissen (MAVE: major adverse vascular event).

Die statistische Testung für die beiden primären Endpunkte, wie auch für die hier aufgeführten sekundären Endpunkte ist für multiples Testen kontrolliert (sequentially rejective graphical procedures, dabei wurde ein einseitiger Typ-I-Fehler von 0.025 festgelegt).

Primäre Endpunkte:

Iptacopan war den C5-Inhibitoren in beiden primären Endpunkten überlegen (gemessen an drei von vier Messungen zwischen Tag 126 und 168 der Behandlungsperiode sowie ohne Notwendigkeit einer Erythrozyten-Transfusion zwischen Tag 14-168):

- **Anstieg der Hämoglobinwerte um ≥ 2 g/dl gegenüber dem Ausgangswert (Verbesserung des Hämoglobinwertes) ohne Notwendigkeit einer Erythrozyten-Transfusion:** 82% [95% KI: 73-90] der mit Iptacopan behandelten Patienten erreichten eine Verbesserung der Hämoglobin-

werte von ≥ 2 g/dl gegenüber dem Ausgangswert gegenüber 2% [95% KI: 1-4] der mit C5-Inhibitoren behandelten Patienten. Der Behandlungsunterschied von Iptacopan gegenüber den C5-Inhibitoren war statistisch signifikant (80% [95% KI: 71-88]; $p < 0.001$).

- **stabilisierter Hämoglobinwert von ≥ 12 g/dl ohne Notwendigkeit einer Erythrozyten-Transfusion:** 69% [95% KI: 58-79] der mit Iptacopan behandelten Patienten erreichten ein Hämoglobinwert von ≥ 12 g/dl gegenüber 2% [95% KI: 1-4] der mit C5-Inhibitoren behandelten Patienten. Der Behandlungsunterschied von Iptacopan gegenüber den C5-Inhibitoren war statistisch signifikant (67% [95% KI: 56-77]; $p < 0.001$).

Sekundäre Endpunkte:

Iptacopan zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied gegenüber den C5-Inhibitoren in folgenden sekundären Endpunkten: Transfusionsvermeidung, die Veränderung der Hämoglobinwerte gegenüber dem Ausgangswert, die Veränderung des FACIT-Fatigue-Scores gegenüber dem Ausgangswert, das Auftreten einer klinischen Durchbruchhämolyse und die Veränderung der absoluten Retikulozytenzahl gegenüber dem Ausgangswert. Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen in Bezug auf die durchschnittliche Veränderung des LDH-Wertes noch bei den schwerwiegenden unerwünschten vaskulären Ereignissen (MAVE) (die genannten Endpunkte waren für multiples Testen kontrolliert). [Tabelle 1]

Tabelle 1: Sekundäre Endpunkte APPLY-Studie (für multiples Testen kontrolliert)

Sekundäre Endpunkte	Iptacopan (n=62)	C5-Inhibitoren (n=35)	Unterschied
Anzahl Patienten, die keine Transfusion erhielten (gemessen zwischen Tag 14 und 168)	59/62 (95%) [95% KI: 88;100]	14/35 (26%) [95% KI: 12;42]	69% [95% KI: 51;84] $p < 0.001$
Veränderung des Hämoglobinwerts gegenüber dem Ausgangswert (g/dl) (gemessen zwischen Tag 126 und 168)	+3.6 [95% KI: 3.3;3.9]	-0.06 [95% KI: -0.5;0.3]	+3.7 [95% KI: 3.2;4.1] $p < 0.001$
Veränderung des FACIT-Fatigue-Scores gegenüber dem Ausgangswert (gemessen zwischen Tag 126 und 168) ⁴	+8.6 [95% KI: 6.7;10.5]	+0.3 [95% KI: -2.2;2.8]	+8.3 [95% KI: 5.3;11.3] $p < 0.001$
Veränderung der absoluten Retikulozytenzahl gegenüber dem Ausgangswert ($10^9/L$) (gemessen zwischen Tag 126 und 168)	-115.8 [95% KI: -126.4; -105.2]	0.3 [95% KI: -13.0;13.7]	-116.2 [95% KI: -132.0; -100.3] $p < 0.001$
LDH-Verhältnis zum Ausgangswert (U/L) (gemessen zwischen Tag 126 und 168)	-3.5% [95% KI: -10.0;3.4]	-2.4% [95% KI: -10.8;6.7]	Unterschied ähnlich; NS
			Jährliche Rate
MAVE Jährliche Rate (zwischen Tag 1 und 168)	1 0.0 [95% KI: 0.0;0.3]	0 0.00 [95% KI: 0.00;0.00]	Keine Abschätzbar NS
Klinische Durchbruchhämolyse (%) Jährliche Rate (zwischen Tag 1 und 168)	2/62 0.1 [95% KI: 0.0;0.3]	6/35 0.7 [95% KI: 0.3;1.7]	0.1 [95% KI: 0.0-0.6] $p = 0.006$

48 Wochen-Langzeitdaten⁵:

Total nahmen 95 Patienten an der Verlängerungsphase über weitere 24 Wochen teil (61/62 aus der Iptacopan-Gruppe, 34/35 aus der C5-Inhibitor-Gruppe). Die eingereichten Abstract Daten deuten darauf hin, dass die nach den ersten 24 Wochen beobachtete Wirksamkeit (Erhöhung des Hämoglobinwertes, Veränderung des FACIT-Scores, Verringerung der absoluten Retikulozytenzahl und Vermeidung von Transfusionen) von Iptacopan über weitere 24 Wochen erhalten bleibt. Patienten, welche auf Iptacopan umgestellt wurden, wiesen Veränderung im Hämoglobin-Wert, im FACIT-Score und der Verringerung der absoluten Retikulozytenzahl auf und erzielten vergleichbare Werte wie die Patienten,

⁴ Die im Protokoll vordefinierte Veränderung lag bei mindestens 5 Punkten.

⁵ Risitano, A.M., et al., Factor B Inhibition with Oral Iptacopan Monotherapy Demonstrates Sustained Long-Term Efficacy and Safety in Anti-C5-Treated Patients (pts) with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) and Persistent Anemia: Final 48-Week Results from the Multicenter, Phase III APPLY-PNH Trial. Blood, 2023. 142: p. 571. (The 65th ASH Annual Meeting Oral Abstracts)

welche von Anfang an mit Iptacopan behandelt wurden. Die LDH-Werte blieben in beiden Armen unverändert gegenüber Woche 24. Insgesamt kam es bis Woche 48 bei 6 Patienten zu einer Durchbruchhämolyse bei mit Iptacopan behandelten Patienten. Bei einem Patienten der neu auf Iptacopan umgestellt wurde, kam es zur Durchbruchhämolyse. Alle schwerwiegende unerwünschte vaskulären Ereignisse (MAVEs) standen in keinem Zusammenhang mit Iptacopan und verschwanden ohne Änderung der Iptacopan-Dosierung. Die beiden primären Endpunkte wurden hier nicht analysiert.

Sicherheitsrelevante Aspekte:

In der Iptacopan-Gruppe brach 1 Person aufgrund von Schwangerschaft die Studie ab. Kein unerwünschtes Ereignis führte zu einem Therapieabbruch in beiden Behandlungsarmen. Häufige unerwünschte Ereignisse waren Kopfschmerzen (16% Iptacopan vs. 3% C5-Inhibitoren), Diarrhö (15% Iptacopan vs. 6% C5-Inhibitoren), Nasopharyngitis (11% Iptacopan vs. 6% C5-Inhibitoren), Nausea (10% Iptacopan vs. 3% C5-Inhibitoren). Durchbruchhämolysen waren häufiger unter C5-Inhibitoren (3% Iptacopan vs. 17% C5-Inhibitoren). Es wurde keine Meningokokken- oder Pneumokokken-Infektion gemeldet. Bei zwei Patienten traten schwere Infektionen auf, die durch *Pseudomonas aeruginosa* verursacht wurden: 1 Patient in der Iptacopan-Gruppe hatte eine Harnwegsinfektion und ein Patient mit C5-Inhibitoren behandelt, hatte eine bakterielle Arthritis, die zu einer Sepsis führte. In der anschließenden Verlängerungsstudie über weitere 24 Wochen (total 48 Wochen) traten keine neuen Sicherheitssignale auf.

Zusammenfassung der Sicherheitssignale während der 24-wöchigen Behandlungsphase APPLY-Studie (Studie 1) sowie der APPOINT-Studie bei C5-Inhibitorentherapie-naiven Patienten. Da die Erstlinientherapie (APPOINT-PNH-Studie) nicht Teil der vorliegenden Verfügung ist, wird nicht auf die Ergebnisse eingegangen.

Table 2. Adverse Events in the 24-Week Core Treatment Periods of the APPLY-PNH and APPOINT-PNH Trials.			
Event	APPLY-PNH		APPOINT-PNH
	Anti-C5 therapy (N=35)	Iptacopan (N=62)	Iptacopan (N=40)
Any adverse event	28 (80)	51 (82)	37 (92)
Severity			
Mild	13 (37)	20 (32)	26 (65)
Moderate	12 (34)	28 (45)	10 (25)
Severe*	3 (9)	3 (5)	1 (2)
Events occurring in ≥4 patients in either trial†			
Headache	1 (3)	10 (16)	11 (28)
Diarrhea	2 (6)	9 (15)	3 (8)
Nasopharyngitis	2 (6)	7 (11)	0
Nausea	1 (3)	6 (10)	2 (5)
Arthralgia	1 (3)	5 (8)	0
Coronavirus disease 2019	9 (26)	5 (8)	6 (15)
Urinary tract infection	1 (3)	5 (8)	0
Abdominal pain	1 (3)	4 (6)	2 (5)
Increase in LDH level	3 (9)	4 (6)	0
Dizziness	0	4 (6)	1 (2)
Upper respiratory tract infection	3 (9)	2 (3)	5 (12)
Breakthrough hemolysis	6 (17)	2 (3)	0

* Only one patient (in the APPOINT-PNH trial) had severe adverse events of bacterial pneumonia and chest pain.
† Shown are the most frequently occurring adverse events in the iptacopan group of the APPLY-PNH trial.

Abbildung 1: Sicherheitsprofil APPLY-PNH Studie sowie APPOINT-PNH-Studie [Peffault et al., 2024]

Sicherheit / Verträglichkeit

Auszug Fachinformation Stand März 2024:

„[...] Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Das Sicherheitsprofil von Iptacopan basiert auf der Analyse der gepoolten Sicherheitsdaten von 298 Patienten mit PNH (N=174) oder mit Nierenerkrankungen (N=124), die in mehreren Studien mit Iptacopan in beliebiger Dosierung behandelt wurden. Die mediane Dauer der Iptacopan -Exposition betrug 14,1 Monate. Die am häufigsten berichteten unerwünschten Wirkungen bei Patienten, die mit Iptacopan behandelt wurden, waren Infektionen der oberen Atemwege (25,5 %), Kopfschmerzen (18,1 %) Unterleibsschmerzen (12,8 %) und Diarrhoe (10,1 %).[...]

[...] Beschreibung spezifischer unerwünschter Wirkungen und Zusatzinformationen

Infektionen (alle Indikationen)

In klinischen Studien zu PNH und Nierenerkrankungen meldeten 4 von 298 Patienten (1,3 %) eine schwere bakterielle Lungenentzündung während der Behandlung mit Iptacopan (2 Patienten mit PNH hatten eine bakterielle Lungenentzündung und 2 Patienten mit Nierenerkrankungen eine Pneumokokken-Pneumonie). Alle Patienten waren gegen Neisseria meningitidis, Streptococcus pneumoniae und Haemophilus influenzae Typ B geimpft worden und erholten sich nach der Behandlung mit Antibiotika. Die Patienten mit PNH wurden während der gesamten Dauer der Behandlung mit Iptacopan behandelt.

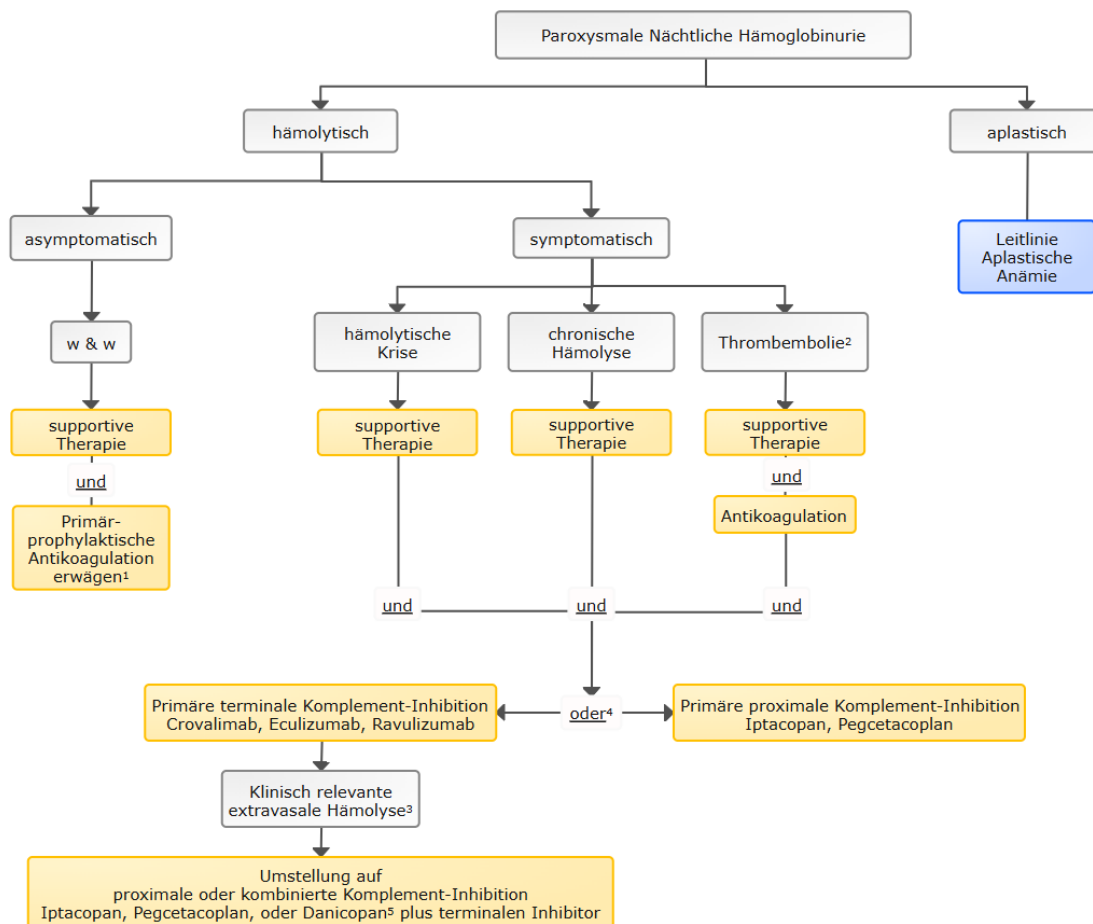
Thrombozytenzahl vermindert (nur bei Patienten mit PNH)

Bei 50% der Patienten mit normaler Thrombozytenzahl bei Studienbeginn wurde eine Verminderung zu CTCAE-Grad 1 beobachtet (basierend auf CTCAE Version 4.03). Patienten mit einem Rückgang auf Grad 3 (3 % der Patienten) oder auf Grad 4 (4 % der Patienten) hatten eine vorbestehende Thrombozytopenie oder relevante Begleiterkrankungen wie myelodysplastisches Syndrom, aplastische Anämie, COVID-19 und Immunthrombozytopenie.

Labor und Vitalparameter

Erhöhter Cholesterinspiegel und Blutdruck (nur bei Patienten mit PNH beobachtet)

Bei Patienten, die in klinischen PNH-Studien mit Iptacopan 200 mg zweimal täglich behandelt wurden, wurden nach 6 Monaten mittlere Anstiege des Gesamtcholesterins und des LDL-Cholesterins gegenüber dem Ausgangswert um etwa 0,75 mmol/l festgestellt. Die Mittelwerte blieben innerhalb der Normbereiche. Ein Anstieg des Blutdrucks, insbesondere des diastolischen Blutdrucks (DBP), wurde beobachtet (mittlerer Anstieg um 4,4 mmHg im 6. Monat). Der mittlere DBP überstieg nicht 80 mmHg. Der Anstieg von Gesamtcholesterin, LDL-C und DBP korrelierte mit einem Anstieg des Hämoglobins (Verbesserung der Anämie) bei Patienten mit PNH (siehe «Pharmakologie»).[...]



Legende:

¹ Antikoagulation siehe Kapitel 6.2.1.2

² Venöse Thrombembolien bzw. Z. n. stattgehabter venöser Thrombembolie oder erhöhtes Risiko (siehe Kapitel 4.1.2)

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

³ Als klinisch relevante extravasale Hämolyse gilt die symptomatische Anämie mit oder ohne Transfusionsbedarf für mindestens drei Monate unter Therapie mit C5-Inhibitoren bei gleichzeitig bestehender signifikanter Retikulozytose und Hämolysezeichen (siehe auch Kapitel 6.2.3.4).

⁴ Entscheidungen zur Wahl der Erstlinientherapie sowie auch bei der Umstellung der Therapie von einem terminalen zu einem proximalen Komplement-Inhibitor sind oft schwierig und unübersichtlich. Ebenso ist die gewonnene Evidenzlage für eine solche Auswahl oft nicht ausreichend, dagegen sind Komplikationen bei der Behandlung im erweiterten Angebot der Komplement-Inhibition nicht einfacher geworden. Daher empfehlen die Autoren der Leitlinie eine vierteljährlich stattfindende virtuelle Onlinekonferenz zum Thema PNH, Knochenmarkversagens-Erkrankungen und Aplastische Anämie (Teams-basierte Online-Konferenz. Bei Interesse Kontaktaufnahme mit Frau Jana Küpper, Tel.: 0241-80-80732; jkuemper@ukaachen.de). Ebenso sollen die Pat. mit PNH im Internationalen IPIG-Register und Pat. mit erworbener oder hereditärer AA und anderen Aplastischen Syndromen des Erwachsenenalters innerhalb des neu etablierten deutschen AABMF-Registers geführt werden. Dies gilt für alle, insbesondere aber die Pat., die mit den neu entwickelten Substanzen behandelt werden. Siehe auch Kapitel 6.2.3.7 und 6.2.3.8.

⁵ Danicopan ist zugelassen nur in Kombination mit Eculizumab oder Ravulizumab, nicht jedoch mit sonstigen Inhibitoren der terminalen Komplementkaskade

Abbildung 2: Algorithmus für die Therapie bei Paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie.

„[...] 6.2.3.3 Beurteilung des Therapieansprechens auf die C5-Inhibitoren

Die Anti-C5-Antikörper Eculizumab, Ravulizumab und Crovalimab können aufgrund ihres Wirkmechanismus nur die intravasale Hämolyse der PNH beeinflussen. Die extravasale Hämolyse entsteht erst unter Therapie mit C5-Inhibitoren und bleibt demnach unbeeinflusst und bestimmt neben anderen Faktoren (Schwere des begleitenden Knochenmarkversagens, CR1-Polymorphismus etc.) das klinische Ansprechen unter diesen Therapien. Die Beurteilung des Ansprechens unter C5-Komplementinhibition kann beurteilt werden anhand des Transfusionsbedarfs, des LDH-, des Hämoglobin-Wertes sowie der Retikulozytenzahl (Absolutwert). Das hämatologische Therapieansprechen bei PNH-Pat. wurde seitens der severe aplastic anemia working party (SAAWP) der EBMT erarbeitet und sollte die Grundlage der Beurteilung sowohl des individuellen Ansprechens vor möglicher Therapieumstellung als auch der Maßstab innerhalb von klinischen Studien sein.

6.2.3.4 Extravasale Hämolyse unter terminaler Komplement-Inhibition

„[...] Eine signifikante EVH führt bei etwa einem Drittel der Pat. zu ausgeprägten Symptomen wie persistierende Anämie bis hin zur persistierenden Transfusionspflichtigkeit, Retikulozytose und einer of-

fensichtlich damit verbundenen signifikanten Einschränkung des Allgemeinzustandes mit ausgeprägter Fatigue. Bei der Betrachtung der persistierenden Anämie unter terminaler Komplement-Inhibition sind eine Markinsuffizienz sowie auch Effekte möglicher persistierender Durchbruchhämolyse abzugrenzen.[...]

6.2.3.5 Inhibitoren der proximalen Komplement-Kaskade

[...] Eine kürzlich zugelassene Substanz ist Danicopan. Danicopan ist ein kleines Molekül mit hoher Affinität zu Faktor D aus dem Amplifikationsweg der proximalen Komplement-Kaskade. Als Inhibitor von Faktor D wird Danicopan als Zusatz (add-on) oral zur laufenden Therapie mit den C5-Inhibitoren Eculizumab oder Ravulizumab verabreicht. Bei einem Pat.-Kollektiv, die unter der terminalen Inhibition weiterhin nur einen Hämoglobinwert von unter kleiner oder gleich 9,5 g/dl erreichten, dazu eine signifikante Retikulozytose aufwiesen, hat diese zusätzliche Gabe zu einer signifikanten Verbesserung des Hämoglobinwertes und der Transfusionsfreiheit geführt. Ebenso war unter der kombinierten Behandlung auch eine deutliche Verbesserung des Allgemeinzustandes und der Fatigue zu verzeichnen. Aufgrund des hohen molekularen Umsatzes von Faktor D im Blutplasma ist eine dreimal tägliche Einnahme des oralen Danicopan erforderlich. Danicopan ist seit dem 23.04.2024 zur Behandlung von PNH-Pat. als add-on zu Eculizumab und Ravulizumab zugelassen, die unter terminaler Komplement-Inhibition eine residuale hämolytische Anämie aufweisen.[...]

[...] Iptacopan als kleines Molekül, welches das aktive Zentrum der Serin-Protease Faktor B aus dem Amplifikationsweg der proximalen Komplement-Kaskade bindet und inhibiert, kann durch orale Einnahme eine ausreichende Bioverfügbarkeit erreichen. [...] Dabei wurden die Pat. mit einer fortbestehenden Anämie unter terminaler Komplementinhibition mit einem Hämoglobinwert unter 10,0 g/dl und einer signifikanten Retikulozytose eingeschlossen. Auch hier hatte sich eine signifikante Verbesserung der Hämoglobinwerte sowie ein Abfall der Retikulozyten im Mittel in den Normbereich ergeben. Ebenso konnte verzeichnet werden, dass der Anteil der GPI-defizienten Erythrozyten sich dem der Neutrophilen und Monozyten angeglichen hat, was aussagt, dass die fortbestehende Hämolyse kontrolliert ist. Ebenso ist die nahezu Normalisierung der Fatigue-Werte nach dem Wechsel auf Iptacopan herauszuheben. Iptacopan ist auch zur Behandlung Therapie naiver PNH-Pat. zugelassen[...]⁷

[...] Die bereits am längsten zugelassene Substanz aus der Reihe der proximalen Komplement-Inhibitoren ist Pegcetacoplan, ein direkter Inhibitor von C3 und C3b, welches zusammen mit dem Fragment Bb und Properdin die C5-Konvertase aus dem alternativen Komplement-Weg bildet. In einer Phase III Studie konnte bei den PNH-Pat. mit fortbestehender Anämie (Hämoglobin < 10,5 g/dl) unter Therapie mit Eculizumab sowie einer signifikanten Retikulozytose die Überlegenheit von Pegcetacoplan im Vergleich zu Eculizumab in der Verbesserung der Anämie, der Transfusionsfreiheit und auch hinsichtlich der Lebensqualität der Pat. gezeigt werden. Pegcetacoplan ist seit Dezember 2021 zugelassen für die Pat., die unter C5-Blockade für mindestens drei Monate eine symptomatische Anämie aufweisen, die auf dem Boden einer extravasalen Hämolyse entstanden ist. Dabei sollte eine neu aufgetretene Knochenmarkinsuffizienz jedoch ausgeschlossen werden. Inzwischen wurde die Zulassung erweitert auf Therapie naive Pat.[...]⁷

Uptodate: Treatment and prognosis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (last updated 06. November 2024)

„[...] For initial treatment of symptomatic hemolytic PNH without severe BMF, we suggest the C5 inhibitor (C5i) ravulizumab, rather than supportive care/transfusion therapy alone, other C5is, alternative pathway complement inhibitors, or allogeneic hematopoietic cell transplantation (HCT). This suggestion is based on the long track record of efficacy, low toxicity, and convenience of ravulizumab.[...]

[...] The C5is, eculizumab and crovalimab, are also acceptable in this setting, but they require more frequent administration compared with every eight weeks of treatment using ravulizumab. Crovalimab can be given by subcutaneous injection after an initial intravenous loading dose. The alternative pathway complement inhibitors, iptacopan and pegcetacoplan, are acceptable for initial therapy of hemo-

⁷ In der Schweiz ist Iptacopan sowie Pegcetacoplan nur bei Patienten zugelassen, welcher zuvor mit C5-Inhibitoren behandelt wurden [Stand März 2025]

lytic PNH in selected patients, but we avoid these agents in patients with a history of thrombosis (because of limited long-term follow-up for thrombosis protection), nonadherence to a medication schedule (because of their short half-lives), and in individuals who may become pregnant. [...]

[...] Iptacopan and pegcetacoplan are alternative pathway complement inhibitors that are acceptable for initial therapy in selected patients with symptomatic PNH. No randomized trials have directly compared either alternative pathway complement inhibitor with a C5i for initial management of hemolytic PNH. These drugs effectively block the alternative pathway of complement, but they do not inhibit the classical or lectin pathways. Patients may remain vulnerable to severe hemolytic or thromboembolic events in complement-amplifying conditions, such as infection, surgery, vaccinations, or excessive alcohol consumption. We avoid these agents in patients with a history of thrombosis because there is only limited long-term follow-up of their efficacy for thrombosis protection. These risks may be further compounded by treatment interruption caused by gastrointestinal distress, surgery, or poor medication adherence. They should not be used in patients who may become pregnant.[...]

[...] For patients with symptomatic residual anemia due to breakthrough hemolysis while receiving a C5i, we suggest switching to pegcetacoplan or iptacopan based on reduced transfusion needs and improved symptoms. An acceptable alternative is to continue the C5i and add danicopan. Data are not yet available regarding the use of crovalimab and pozelimab for the management of breakthrough hemolysis. The choice of iptacopan versus pegcetacoplan should consider comorbidities, availability, convenience (ie, oral versus parenteral), and patient preference. When switching to pegcetacoplan, the C5i should be continued for ≥ 3 weeks to enable the new agent to reach a steady state; an overlap in therapy is not needed when switching to iptacopan. (See 'Alternative pathway complement inhibitors' below.)[...]"

Wirksamkeit: Wirkung und Sicherheit im Vergleich zu anderen Arzneimitteln

Im direkten Vergleich der APPLY-PNH-Studie zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für FABHALTA im Vergleich zu den beiden in der Schweiz zugelassenen und vergüteten C5-Inhibitoren SOLIRIS (Eculizumab) und ULTOMIRIS (Ravulizumab). Dies gilt insbesondere für die untersuchten klinischen und hämatologischen Endpunkte bei Patienten, die unter der Behandlung mit diesen C5-Inhibitoren an einer Restanämie litten.

Von der Zulassungsinhaberin wurden Posterdaten eines indirekter Therapievergleich zwischen Iptacopan gegenüber Pegcetacoplan eingereicht, welche am EHA (European Hematology Association) im Juni 2024 vorgestellt wurden. Die Zulassungsinhaberin hebt hervor, dass mit diesem indirekten Vergleich eine überlegene Wirksamkeit von FABHALTA gegenüber ASPAVELI in Bezug auf die Veränderung der Hb-Werte und der Transfusionsmeidung gezeigt werden.⁸

Auszug NICE⁹:

„[...] The company did an anchored indirect treatment comparison and unanchored MAIC using individual patient data from APPLY-PNH and published data from PEGASUS. PEGASUS was a randomised controlled trial comparing pegcetacoplan with eculizumab. PEGASUS had a 4-week run-in period in which people had combined treatment. Whereas, people in APPLY-PNH had C5 inhibitor monotherapy, which may impact the similarity between the control arms. The company preferred the unanchored approach. This was because there were unexplainable differences in the data between the control arms even after adjusting for differences in the trial populations and endpoint definitions. The outcomes of the indirect treatment comparison, which included the change in haemoglobin level from baseline and transfusion avoidance, favoured iptacopan. But the EAG noted that the relative treatment effects were not well established because of inconsistencies in the relative effect estimates on haemoglobin levels and transfusion avoidance outcomes. Also, there was a small effective sample size for iptacopan, and differences in the C5 inhibitor comparator arms, because of the run-in period in PEGASUS. The EAG preferred to base conclusions on the anchored comparison in line with NICE Decision Support Unit's technical support document 18. The committee concluded that, overall, the results from

⁸ A. Kulasekararaj, «Indirect Treatment Comparison of Iptacopan versus Pegcetacoplan for Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria and Persistent Anemia Despite Anti-C5 Treatment,» Poster presented at the European Hematology Association, 2024.

⁹ www.nice.org.uk

the indirect treatment comparisons suggest that iptacopan has more favourable outcomes compared with pegcetacoplan. But, it noted the uncertainty in the relative treatment effects.

Auch im Entwurf der Vergütungsempfehlung von CADTH wird auf die Limitationen des indirekten Vergleiches hingewiesen.¹⁰

Den eingereichten Posterdaten der Zulassungsinhaberin steht die indirekte Vergleichsstudie von R.Peffault de Latour et al. gegenüber, welche zu folgendem Schluss kam¹¹:

„[...] Our anchored ITC findings did not reveal significant differences between pegcetacoplan and iptacopan in clinical endpoints or patient-reported outcomes. Hence consideration of both, clinical and individualized patient-centered factors (including age, comorbidities, lifestyle needs, and administration preferences between pegcetacoplan long-acting subcutaneous or iptacopan short-acting oral), are clearly needed in treatment decision-making. In the absence of direct, head-to-head clinical trials, ITC provides robust comparative data on which to inform evidence-based medicine. The anchored ITC analytic approach has distinct advantages over unanchored comparisons, hence explaining the difference in findings by another previously presented ITC which did not use an anchored approach. One key strength is that the anchored ICT preserved the randomisation feature of both trials while cancelling the impact of unbalanced prognostic factors, of which some are known and others unknown. A potential limitation was digitalisation of graphed data and imputation of standard deviation for mean CFB values, along with an assumption of normal distribution of the data.[...]“

Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

Iptacopan zeigt in der APPLY-PNH Studie (Studie 1) über 24 Wochen bei Patienten mit verbleibender Anämie (Hb-Wert < 10 g/dl) unter den beiden C5-Inhibitoren Eculizumab und Ravulizumab eine Überlegenheit gegenüber letzteren in den untersuchten klinischen und hämatologischen Endpunkten.

Iptacopan war der Behandlung mit C5-Inhibitoren überlegen, mit einem signifikanten Unterschied in der Ansprechrate von 80% [95% KI: 71-88] bei der Verbesserung der Hämoglobinwerte (anhaltender Anstieg der Hämoglobinwerte ≥ 2 g/dl gegenüber dem Ausgangswert) und 67% [95%KI: 56-77] bei einem stabilisierten Hämoglobinwert von ≥ 12 g/dl ohne Notwendigkeit einer Erythrozyten-Transfusion für beide primären Endpunkte nach 24 Wochen Behandlung ($p < 0.001$) (primäre Endpunkte).

Es kam zu keinen Studienabbrüchen während der 24-wöchigen Behandlungsphase. Häufig unerwünschte Ereignisse waren Kopfschmerzen (16% Iptacopan vs. 3% C5-Inhibitoren), Diarrhö (15% Iptacopan vs. 6% C5-Inhibitoren), Nasopharyngitis (11% Iptacopan vs. 6% C5-Inhibitoren), Nausea (10% Iptacopan vs. 3% C5-Inhibitoren). Durchbruchhämolysen waren häufiger unter C5-Inhibitoren (3% Iptacopan vs. 17% C5-Inhibitoren).

Die Langzeitdaten (oral Abstract) bis zu Woche 48 deuten auf eine Aufrechterhaltung der Wirksamkeit von Iptacopan hin und es wurden keine neuen Sicherheitssignale entdeckt. Das Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil von Iptacopan über 48 Wochen hinaus bleibt mit den dem BAG vorliegenden Datelage unklar. (Es gibt Phase 2 Studien zur Dosis-Expositions-Wirkung (X2204 und X2201), welche über 2 bis 3 Jahre dauern mit einer kleinen Patientenzahl ($n=29$)).

Die Langzeitdaten der rollover Verlängerungsstudie (NCT04747613; CLNP023C12001b) werden voraussichtlich im 2028 erwartet. Ausserdem ist eine internationale Post-Authorisation Safety Study in Zusammenarbeit mit IPIG (International PNH Interest Group) geplant.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen zweckmässig:

¹⁰ www.cda-ama.ca

¹¹ R.Peffault de Latour et al, Anchored Indirect Treatment Comparison Finds Comparable Effects of Pegcetacoplan and Iptacopan in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. Blood (2024) 144 (Supplement 1): 7706. <https://doi.org/10.1182/blood-2024-209712>

Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrößen

Die Dosierung von FABHALTA beträgt 200 mg (1 Tablette) oral zweimal täglich und wird in einer Packungsgrösse à 56 Stk. angeboten. Gemäss Fachinformation wird die Therapie lebenslang gegeben und eine Absetzen der Therapie ist nicht empfohlen.

Beurteilung durch Zulassungsbehörden

EMA (Assessment report, 21. März 2024)¹²

„[...] Further efficacy data will be prospectively collected through the IPIG PNH registry as observational data covering clinical outcomes, patient reported outcomes, and health-resource utilisation in PNH patients treated with iptacopan (see RMP). [...]

Importance of favourable and unfavourable effects

„[...] Overall, the anti-haemolytic effect size demonstrated in APPLY and APPOINT is considered significant. The most important favourable effect is a meaningful improvement in haemoglobin levels approximating normalisation in the absence of RBC transfusions. This key benefit is further substantiated by consistent results in favour of iptacopan over a range of secondary endpoints relevant to haemolytic PNH: transfusion avoidance, change in Hb from baseline, and changes in ARC and Fatigue score improvements. Further, iptacopan is an easy to take oral formulation as opposed to the currently available complement inhibitors that need to be administered via SC or IV infusion, which is considered an advantage. The most important risks associated with currently approved complement inhibitors are severe breakthrough haemolysis (BTH) and infections, especially those due to encapsulated bacteria. Although, the frequency of infections was numerically lower with iptacopan compared to C5 inhibitors in APPLY-PNH, no conclusion on whether and to which extent iptacopan increases the risk of (serious) Assessment report infections can be drawn from this limited dataset or from the uncontrolled extension studies. Further follow-up on this important issue is necessary post-marketing (see RMP). [...]

„[...] A rather frequently AE class observed with iptacopan, markedly more than with comparator anti-C5, was nervous system disorders (mostly headache and dizziness). Furthermore, nausea and diarrhoea were reported. These conditions are inconvenient for the patient but do not pose a major hazard.[...]

Balance of benefits and risks

„[...] Clinically relevant anti-haemolytic activity of significant magnitude has been demonstrated in APPLY and supported by APPOINT in pre-treated and treatment-naïve PNH patients. The AEs frequently observed in the clinical programme such as nausea and headache do not pose a major risk to the patient so that they hardly affect the positive B/R ratio. Data from registry studies will provide more information related to long term treatment.[...]“

FDA (Integrated Review 12. Mai 2023)¹³

Conclusion Regarding Benefit-Risk

„[...] The benefits of iptacopan (factor B complement inhibitor) for the treatment of adults with PNH were established in subjects with anemia despite prior anti-C5 treatment and in those with anemia who were complement inhibitor naïve. Switching to iptacopan in those with anemia despite prior C5 inhibitor therapy (ravulizumab or eculizumab) was markedly more efficacious than continuing on the C5 inhibitor therapy with regard to hemoglobin improvement (which is expected to improve the signs and symptoms of anemia) and transfusion avoidance (a procedure that carries risks). These benefits were associated with a reduction in hemolysis. Similar benefits are expected in the complement inhibitor naïve population based on the demonstrated improvement in hemoglobin in this population that would not have been expected to occur spontaneously. The trials were not designed to assess other benefits (e.g., thrombosis or mortality). Iptacopan is administered orally, which is likely to be preferred by some patients over the subcutaneous injection or intravenous infusion routes of the other approved products. These benefits outweigh the risks of iptacopan, which are comparable to other approved complement inhibitors and include a risk for serious infections from encapsulated organisms for which

¹² FABHALTA: Public Assessment Report EMA/170439/2024; <https://www.ema.europa.eu>

¹³ FDA Integrated Review Application Number: 218276Orig1s000, <https://www.accessdata.fda.gov>

a REMS will be required. Other risks are tolerability issues (e.g., headache, diarrhea) or can be monitored (e.g., lipid abnormalities). The long-term safety of iptacopan will be further assessed with post-marketing requirements.[...]¹⁴

Die FDA fordert ein Sicherheitsprogramm (REMS; Risk Evaluation and Mitigation Strategy) um sicherzustellen, dass die potenziellen Vorteile von FABHALTA die Risiken überwiegen. FABHALTA hat ein REMS aufgrund des Risikos schwerer Infektionen, die durch kapselbildende Bakterien verursacht werden. Die Fachinformation enthält hierzu eine «boxed warning».

Beurteilung durch ausländische Institute

G-BA (Stand 19. Dezember 2024)¹⁴

Der G-BA äussert sich zum Ausmass des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise für Iptacopan wie folgt:

- a. Therapienaive Erwachsene mit PNH, die eine hämolytische Anämie aufweisen
Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Iptacopan als Monotherapie: Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.
- b. Vorbehandelte Erwachsene mit PNH, die eine hämolytische Anämie aufweisen
Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Iptacopan als Monotherapie: Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Tragende Gründe zum Beschluss

„[...] Für Patientengruppe b) liegen Ergebnisse aus der abgeschlossenen, multizentrischen, offenen, randomisiert-kontrollierten Phase III-Studie APPLY-PNH zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vor. In der Studie wurde Iptacopan gegenüber einer Fortführung der Therapie mit Eculizumab oder Ravulizumab verglichen. Hinsichtlich der Mortalität traten in der Studie APPLY-PNH keine Todesfälle auf. In der Endpunktkategorie Morbidität zeigen sich Vorteile hinsichtlich der Transfusionsfreiheit, des Symptoms Fatigue sowie des allgemeinen Gesundheitszustands, die insgesamt als eine deutliche Verbesserung der Morbidität bewertet werden. Bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigt sich ebenfalls eine insgesamt deutliche Verbesserung. Bei den Nebenwirkungen lassen sich insgesamt weder Vor- noch Nachteile von Iptacopan gegenüber Ravulizumab oder Eculizumab ableiten. Aufgrund dessen, dass für einen großen Teil der Patientinnen und Patienten der Studie APPLY-PNH davon auszugehen ist, dass die unveränderte Fortführung der Therapie mit Ravulizumab oder Eculizumab nicht den aktuellen deutschen Versorgungsstandard abbildet, besteht eine relevante Limitation hinsichtlich der Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie APPLY-PNH auf 17 den deutschen Versorgungskontext, weshalb in der Gesamtbewertung vom G-BA ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen auf Basis der deutlichen Vorteile von Iptacopan gegenüber einer Fortführung der Therapie mit Eculizumab oder Ravulizumab hinsichtlich der Verbesserung der Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität festgestellt wird. Insbesondere aufgrund des offenen Studiendesigns wird die Aussagekraft der Nachweise in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingestuft.[...]“

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt für sogenannte Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das IQWiG bewertet daher in Auftrag des G-BA ausschliesslich die Angaben zu den Patientenzahlen und den Kosten im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.

NICE (Stand 04. September 2024)¹⁵

„[...] Iptacopan (FABHALTA, Novartis) is indicated as monotherapy in the treatment of adult patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (PNH) who have haemolytic anaemia[...]

¹⁴ Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Iptacopan (paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie) vom 19. Dezember 2024. www.g-ba.de

¹⁵ Iptacopan for treating paroxysmal nocturnal haemoglobinuria Technology appraisal guidance Reference number: TA1000, Published: 04 September 2024. <https://www.nice.org.uk>

[...] Iptacopan is recommended, within its marketing authorisation, as an option for treating paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (PNH) in adults with haemolytic anaemia. Iptacopan is only recommended if the company provides it according to the commercial arrangement. [...]"

SMC (06. Dezember 2024)¹⁶

„[...] ADVICE: following a full submission iptacopan (FABHALTA®) is accepted for restricted use within NHSScotland.

Indication under review: As monotherapy in the treatment of adult patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (PNH) who have haemolytic anaemia.

SMC restriction: under the advice of the national PNH service. In an open-label phase III study in patients with PNH who had persistent anaemia despite treatment with anti-C5 treatment iptacopan significantly increased the proportion of patients whose haemoglobin levels improved by at least 2 g/dL and the proportion of patients with haemoglobin levels greater than or equal to 12 g/dL, compared with anti-C5 treatment. In a single-arm phase III study in patients who had not received anti-C5 treatment, 92% of patients had an increase in haemoglobin of at least 2 g/dL after 24 weeks.

This advice applies only in the context of an approved NHSScotland Patient Access Scheme (PAS) arrangement delivering the cost-effectiveness results upon which the decision was based, or a PAS/ list price that is equivalent or lower. [...]"

TGA (19. August 2024)¹⁷

„[...] FABHALTA (iptacopan) has been approved for the treatment of adult patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. [...]

[...] What was the decision based on: An extensive set of quality, nonclinical pharmacology, clinical pharmacology, pharmacokinetic and toxicology studies were performed with iptacopan to demonstrate the integrity of the drug product and the effectiveness and safety of iptacopan in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria.

The key clinical trials which demonstrated the effectiveness and safety of iptacopan were:

- *A pivotal phase III study: a randomised, active-controlled study, comparing iptacopan monotherapy to anti-C5 treatment (C5 is a complement component) in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria patients with residual anaemia despite prior anti-C5 therapy.*
- *A supportive Phase III study: a single arm, open-label study, evaluating iptacopan monotherapy in PNH patients who were naïve to complement inhibitor treatment.*

These studies (and others) demonstrated the persistence of efficacy (and feasibility for long-term use) of iptacopan for up to 3 years. [...]

[...] What post-market commitments will the sponsor undertake

[...] The FABHALTA EU-Risk Management Plan (RMP) (version 1.1, dated 6 December 2023, data lock point 2 November 2022) with Australian Specific Annex (version 1.1, dated 22 February 2024), included with submission PM-2023-02564-1-6 and any subsequent revisions, as agreed with the TGA will be implemented in Australia. An obligatory component of risk management plans is routine pharmacovigilance which includes the submission of periodic safety update reports (PSURs).

An obligatory component of risk management plans is routine pharmacovigilance. Routine pharmacovigilance includes the submission of periodic safety update reports (PSURs). [...]"

HAS (02. Mai 2024 sowie 09. Oktober 2024)¹⁸

FABHALTA wurde im Rahmen eines frühzeitigen Zugangs befristet für ein Jahr seit dem 02. Mai 2024 verfügbar:

„[...] Avis favorable à l'autorisation d'accès précoce dans l'indication suivante : «en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) et présentant une anémie hémolytique (Hb < 10g/dL) après un traitement par inhibiteur du complément C5 pendant au moins 6 mois». [...]"

Am 09. Oktober 2024 wurde eine erneute Evaluation durch HAS veröffentlicht:

„[...] Service médical rendu (SMR)

¹⁶ <https://scottishmedicines.org.uk>

¹⁷ <https://www.tga.gov.au>

¹⁸ <https://www.has-sante.fr>

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par FABHALTA 200 mg (iptacopan), gélule, est :

- Important uniquement « dans le traitement des patients adultes atteints d'HPN et présentant une anémie hémolytique symptomatique après traitement par inhibiteur du complément C5 pendant au moins 6 mois » ;
- Insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale au regard des alternatives disponibles dans les autres situations de l'AMM.[...]

La Commission donne un avis :

- Favorable à l'inscription de FABHALTA 200 mg (iptacopan), gélule, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités uniquement dans le périmètre retenu et aux posologies de l'AMM.

Défavorable à l'inscription de FABHALTA 200 mg (iptacopan), gélule, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les autres situations couvertes par l'indication AMMTaux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 65 %. [...]

[...] Amélioration du Service médical rendu (ASMR)

la Commission considère que FABHALTA 200 mg (iptacopan), gélule, apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans le traitement des patients adultes atteints d'HPN présentant une anémie hémolytique symptomatique après un traitement par un inhibiteur de C5 pendant au moins 6 mois, au même titre qu'ASPAVELI (pegcetacoplan).[...]

Die Kommission (HAS) hat aufgrund der bestehenden Unsicherheiten zusätzliche vergleichende Daten zu den verfügbaren Alternativen auf demselben Stand der therapeutischen Strategie angefordert. Die Kommission wird das Arzneimittel innerhalb von maximal fünf Jahren nach Veröffentlichung dieser Stellungnahme erneut bewerten.

Niederlanden¹⁹

Das niederländische Gesundheitsinstitut (Zorginstituut Nederland) prüft, ob Iptacopan (FABHALTA) aus dem Basisversicherungspaket erstattet werden kann.

Vollständige Indikation für die Erstattung und Anwendung von Iptacopan:

„[...] Patienten mit Paroxysmaler Nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die trotz Behandlung mit einem C5-Inhibitor (Eculizumab oder Ravulizumab) weiterhin anämisch bleiben. Der Begriff „anämisch“ wird definiert als ein Hämoglobinwert von <6,5 mmol/L (<10,5 g/dl).[...]“

CADTH (Februar 2025)²⁰

Von der kanadischen Behörde liegt der Entwurf der Vergütungsempfehlung vor:

¹⁹ <https://www.zorginstituutnederland.nl> (letzte Abfrage 11. März 2025)

²⁰ <https://www.cda-amc.ca>

Reimbursement condition	Reason	Implementation guidance
Initiation		
1. Patients must have a confirmed diagnosis of PNH with the following criteria: 1.1. Patients must have met the public drug plan reimbursement criteria for initiating C5 inhibitor treatment (e.g., eculizumab or ravulizumab) before receiving C5 inhibitor treatment. 1.2. Patients must meet one of the following criteria: 1.2.3. Persistent anemia with hemoglobin levels < 10 g/dL despite an adequate trial of C5 inhibitor treatment and causes other than EVH have been excluded. 1.2.4. Intolerable adverse events from C5 inhibitor treatment.	Evidence from the APPLY-PNH trial demonstrated that iptacopan treatment resulted in a clinically meaningful improvement in Hb levels in a study population representative of patients with PNH and residual anemia (mean hemoglobin levels < 10 g/dL) despite at least 6 months of treatment with either eculizumab or ravulizumab. Patients with anemia due to bone marrow failure were excluded, and among those enrolled, the mean ARC levels were elevated, which was consistent with EVH. Patients with intolerable adverse events from a C5 inhibitor were not specifically studied in the APPLY-PNH study; however, CDEC considered it reasonable to reimburse iptacopan treatment in these rare cases.	Based on clinical expert opinion and the clinical trial criteria, a minimum treatment duration of C5 inhibitor of 6 months at a stable dose is adequate for assessing eligibility for iptacopan treatment.
Renewal		
2. Renewal for iptacopan should be based on the criteria used by each of the public drug plans for reimbursement of pegcetacoplan for patients with PNH.	There is no evidence that iptacopan should be held to a different standard than pegcetacoplan when considering renewal.	Evaluation of clinical improvement and/or stabilization of the patient's condition should include hemoglobin level and transfusion history in addition to other markers used to evaluate response to pegcetacoplan and other complement inhibitors.
Discontinuation		
3. Discontinuation for iptacopan should be based on the criteria used by each of the public drug plans for reimbursement of pegcetacoplan for patients with PNH.	There is no evidence that iptacopan should be held to a different standard than pegcetacoplan when considering discontinuation.	—
Prescribing		
4. Iptacopan should be prescribed by or in consultation with a hematologist with experience managing PNH.	This is to ensure that iptacopan is prescribed only for appropriate patients.	—
5. Iptacopan should not be administered in combination with other complement inhibitors.	Iptacopan was approved by Health Canada for use as monotherapy in adults with PNH who have hemolytic anemia.	—
Pricing		
6. Iptacopan should be negotiated so that it does not exceed the drug program cost of treatment with pegcetacoplan for the treatment of adults with PNH.	The indirect evidence submitted by the sponsor was subject to considerable limitations which challenged interpretation of the evidence, and the committee was unable to reach firm conclusions regarding the comparative efficacy and safety of iptacopan relative to pegcetacoplan. However, clinical expert opinion suggests they are similar proximal complement inhibitor treatments. As such, there is insufficient evidence to justify a cost premium for iptacopan over pegcetacoplan reimbursed for PNH.	—
Feasibility of adoption		
7. The feasibility of adoption of iptacopan must be addressed	At the submitted price, the magnitude of uncertainty in the budget impact must be addressed to ensure the feasibility of adoption, given the difference between the sponsor's estimate and the CDA-AMC estimate(s).	—

ARC = absolute reticulocyte count; C5 = complement component/protein 5; CDA-AMC = Canadian Drug Agency; CDEC = Canadian Drug Expert Committee; EVH = extravascular hemolysis; Hb = hemoglobin; PNH = paroxysmal nocturnal hemoglobinuria; QALY = quality-adjusted life year.

Expertengutachten

Es wurden zwei Expertengutachten eingereicht:

Das erste Expertengutachten hält folgendes fest:

„[...] Iptacopan is the first and only oral mono therapy in the treatment of PNH and offers an efficacious and well tolerated option which optimises Hb levels and reduces transfusion dependence. In our opinion, and valuing patients' quality of life and preference for ease of treatment administration, we would like to emphasize the impact of an oral therapy for PNH as first or second line treatment. A treatment that can overcome extravascular haemolysis and can be administered orally has the potential to offer patients greater independence and a more normal lifestyle. For this reason, we believe that

the oral PNH treatment iptacopan offers an important improvement in the therapy landscape of PNH and should be available as a treatment option for all PNH patients, irrespective of treatment line.[...]"

Das zweite Expertengutachten, , betont, dass Patienten mit Hb-Werten über 10 g/dL weiterhin erhebliche Symptome und Risiken aufweisen können, die ihre Lebensqualität und Überlebenschancen beeinträchtigen und sprechen sich daher gegen eine Definition des Hb-Wertes in der Limitierung aus.

Medizinischer Bedarf

Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind in der Schweiz in der 1. Therapielinie die C5-Inhibitoren Eculizumab (SOLIRIS), Ravulizumab (ULTOMIRIS) sowie als 2. Linientherapie der Komplementinhibitor Pegcetacoplan (ASPAVELI) zugelassen und vergütet. Gemäss Swissmedic-Wortlaut wird Iptacopan in der zweiten Therapielinie eingesetzt, nach unzureichendem Ansprechen auf C5-Inhibitoren, dies analog der aktuellen SL-Limitierung von ASPAVELI (Pegcetacoplan).

Aufgrund von fehlenden direkten Vergleichsdaten, ist der therapeutische Wirksamkeitsvorteil von FABHALTA gegenüber ASPAVELI aus Sicht des BAG nicht gezeigt. Ein Vorteil gegenüber ASPAVELI kann die orale Einnahme von FABHALTA darstellen.

Die EMA äussert sich im Assessment Report wie folgt zum medizinischen Bedarf:
„[...] There may be no clear unmet medical need for iptacopan, which likewise targets the proximal complement system, but an easy to take oral monotherapy would be advantageous compared to the parenteral administration necessary for the currently available complement inhibitors.[...]“

Beurteilung der Zweckmässigkeit

Iptacopan Monotherapie stellt gemäss Leitlinie und Swissmedic Wortlaut eine Therapieoption für die Behandlung erwachsener Patienten mit PNH dar, die trotz einer mindestens 6-monatiger Behandlung mit einem C5-Inhibitor unzureichend angesprochen haben.

Die erforderliche Dosisstärke von FABHALTA ist vorhanden. Die Packungsgrösse ist geeignet, dass die Dosierungsempfehlung gemäss Fachinformation ohne Verwurf umgesetzt werden kann.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- aufgrund des folgenden therapeutischen Quervergleichs (TQV) für FABHALTA, 56 Stk, 200 mg:

Arzneimittel (Wirkstoff)	Dosisstärke, Packungsgrösse	Dosierung gemäss FI	FAP [Fr.] ^{a,b}	Dosierung pro Gabe [mg]	Anzahl Vials pro Gabe [Stk.]	Anzahl Vials/Jahr [Stk.] ^c	JTK [Fr.]
ASPAVELI (Pegcetacoplan)	1080 mg/20 ml, 1 Stk.	1080 mg, zweimal wöchentlich	2'856.30	1'080.00	1.00	104.29	297'871.29
Arzneimittel (Wirkstoff)	Dosisstärke, Packungsgrösse	Dosierung gemäss FI		Dosierung pro Gabe [mg]	Gesamtdosierung pro Jahr [mg]	Anzahl Packungen/Jahr [Stk.]	JTK [Fr.]
FABHALTA (Iptacopan)	200 mg, 56 Stk.	2 mal täglich 1 Tablette		200.00	146'000.00	13.04	297'871.29
					TQV-Niveau [Fr.]		297'871.29
					TQV-Preis FABHALTA 200 mg, 56 Stk.		22'850.40

- ^a Preise gemäss Spezialitätenliste, Stand 01. März 2025
^b SL-FAP ohne Berücksichtigung des PM von ASPAVELI (Pegcetacoplan)
^c gemäss Ziffer C.2.3.5 des Handbuchs betreffend die SL vom 01. Januar 2025, wird als Therapiedauer für 1 Jahr mit 365 Tage gerechnet, d.h. mit 365/7 Wochen
- ohne Innovationszuschlag,
 - unter Berücksichtigung des von der ZulassungsinhaberIn eingereichten Auslandpreisvergleichs (APV) mit Datum vom 15. Januar 2025, Preisen aus 5 Referenzländern (A, D, F, FI, UK) und Wechselkursen zu Fr. 0.95/Euro und Fr. 1.13/GBP. Daraus resultiert folgender Preis:

	APV (FAP)
Hartkapseln, 200 mg, 56 Stk.	Fr. 27'146.13

- APV und TQV werden je hälftig gewichtet,

- zu Preisen von:

	FAP	PP
Hartkapseln, 200 mg, 56 Stk.	Fr. 24'998.27	Fr. 25'956.05

- mit einer Limitierung:

Befristete Limitierung bis 31. März 2028

„Behandlung von Erwachsenen mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH)“

Vor Therapiebeginn ist eine Kostengutsprache durch den Krankenversicherer nach Rücksprache mit dem Vertrauensarzt erforderlich. Die Kostengutsprache ist jährlich zu erneuern.

FABHALTA ist als Monotherapie für die Behandlung erwachsener Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH) indiziert, die trotz einer mindestens 6-monatigen stabilen Behandlung mit einem C5-Inhibitor unzureichend angesprochen hatten und das folgende Kriterium erfüllen:

- Hb-Wert < 10,5 g/dl während ≥ 3 Monaten

Alle mit FABHALTA behandelten Patienten müssen im IPIG Register erfasst werden (die Therapie kann erst nach Bestätigung des Einschlusses des Patienten in dem Register begonnen werden, ein Auszug über die Erfassung des Patienten im Register ist dem Gesuch um Kostengutsprache beizulegen). Sofern ein Patient die erforderliche schriftliche Einwilligung zur Erfassung seiner Daten verweigert, muss dies ausgewiesen werden.

Die Indikationsstellung zur Therapie und die Kontrollen der Patienten im Rahmen der Führung des Registers dürfen nur in Universitätszentren oder in den Kantonsspitalern Aarau, Bellinzona, Luzern, Chur und St. Gallen erfolgen. Die Weiterbehandlung mit FABHALTA kann in einem lokalen Spital oder durch einen niedergelassenen Hämatologen erfolgen.

Das Zentrum ist verpflichtet, für das Register von FABHALTA mindestens folgende Daten zu erfassen:

- 1) Angabe anonymisierter Patienten-Daten mit der Indikationsstellung paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH) inklusive Geburtsjahr, Geschlecht und Körpergewicht.
- 2) Vor Behandlungsbeginn ist der IST-Zustand zu dokumentieren. Die PNH ist mittels Bestimmung eines PNH-Klon von mindestens 10% zu dokumentieren.
Die Patienten müssen vorgängig gegen Meningokokken geimpft werden.
- 3) Nach 3 Monaten und anschliessend 6 und 12 Monate nach Therapiebeginn ist das therapeutische Ansprechen (hämatologische Parameter, LDH-Werte, PNH-Symptome wie Abdominalschmerzen, Brustschmerzen, Dyspnoe und Schmerzen, welche eine medizinische Massnahme erfordern, Leistungsfähigkeit anhand einer „quality of life“-Skala, Bedarf an Transfusionen, thrombotische Ereignisse, Auftreten von Niereninsuffizienz und pulmonal-arterieller Hypertonie), inklusive Datum der Untersuchung zu erfassen. Dosisstärke und Dosierungsfrequenz von FABHALTA müssen im Register festgehalten werden.
Ab dem 2. Behandlungsjahr erfolgen die Kontrollen alle 6 Monate, im 2. Jahr somit 18 und 24 Monate nach Therapiebeginn.
- 4) Bei Therapieende ist der Grund anzugeben. Patienten mit ungenügendem therapeutischem Ansprechen müssen die Therapie abbrechen. Ein therapeutisches Ansprechen wird angenommen, wenn beim behandelten Patienten der LDH-Wert $\leq 1.5 \times \text{ULN}$ (ULN des LDH Spiegel: 246 U/L), sowie eine Besserung eines der klinischen Parameter beobachtet wird. Bei ungenügendem Ansprechen muss der behandelnde Arzt anhand des klinischen Verlaufs angeben, weshalb eine Weiterführung der Therapie indiziert ist. Nach 12 Monaten Therapie muss der Transfusionsbedarf reduziert worden sein.

Kombinationstherapien mit anderen Präparaten zur Behandlung der PNH sind von der Vergütung ausgeschlossen.

Die Zulassungsinhaberin erstattet dem Krankenversicherer, bei dem die versicherte Person zum Zeitpunkt des Bezugs versichert war, auf dessen erste Aufforderung hin für die erstbezogene Packung FABHALTA den FAP von Fr. 24'998.27 zurück. Die Mehrwertsteuer kann nicht zusätzlich zu

diesem Anteil des Fabrikabgabepreises zurückgefordert werden. Die Aufforderung zur Rückerstattung soll ab dem Zeitpunkt der Verabreichung erfolgen.

Folgender Indikationscode ist an die Krankenversicherer zu übermitteln: 21784.01“,

- mit folgenden Auflagen:
 - Die Zulassungsinhaberin erstattet dem Krankenversicherer, bei dem die versicherte Person zum Zeitpunkt des Bezugs versichert war, auf dessen erste Aufforderung hin für die erstbezogene Packung FABHALTA 200 mg, 56 Stk. den SL-FAP von Fr. 24'998.27 zurück.
 - Die Novartis Pharma Schweiz AG verpflichtet sich, dem BAG (eak-sl-sekretariat@bag.admin.ch) jährlich per Stichtatum 31. Dezember bis Ende März des darauffolgenden Jahres und im Rahmen des Gesuchs um Neuaufnahme vor Ablauf der Befristung pro Krankenversicherer und pro Indikation, die Anzahl verkaufter Packungen FABHALTA, die Anzahl zurückerstatteter Packungen FABHALTA (aufgeschlüsselt nach Packungsgrösse/Dosisstärke), sowie die Gesamthöhe der getätigten Rückerstattungen, beglaubigt von ihrer externen Revisionsstelle, zu melden. Die Anzahl der via Einzelfallvergütung (Art. 71a-d KVV) vergüteten Packungen sind dabei separat und vollständig auszuweisen, wahlweise auch unter Verwendung der Absatzzahlen des Rückerstattungsportals (bspw. smartMIP, Lyfegen etc.) mit schriftlicher Bestätigung der Validität der Zahlen durch den Provider dieses Portals.
 - 18 Monate nach der Aufnahme in die SL ist die Wirtschaftlichkeit von FABHALTA anhand von APV und TQV zu überprüfen. Hierzu sind dem BAG spätestens zwei Monate vor Ablauf der ersten 18 Monate des Befristungszeitraumes ein Formular Anhang 4 (APV-Formular) sowie die entsprechenden Länderbestätigungen einzureichen und Angaben zum TQV zu machen. Ohne Einreichung der Unterlagen resp. ohne Überprüfung der Wirtschaftlichkeit wird FABHALTA per 01. Oktober 2026 aus der SL gestrichen.
 - Die Aufnahme ist befristet auf 3 Jahre. Dem BAG ist rechtzeitig vor Ablauf der Befristung (spätester Termin 1. Termin EAK 2028) ein vollständiges Neuaufnahmegesuch für die weitere Listung von FABHALTA ab dem 01. April 2028 einzureichen. Im Rahmen dieses Neuaufnahmegesuches werden sämtliche Kriterien der Wirksamkeit, Zweckmassigkeit und Wirtschaftlichkeit erneut überprüft. Im Rahmen des Neuaufnahmegesuches sind die effektiven Patientenzahlen, welche mit FABHALTA behandelt werden anzugeben, sowie folgende Studiendaten sind einzureichen:
 - konsolidierter Bericht der Register-Daten, Länderübergreifende Reports aus dem IPIG Register und daraus resultierende Publikationen. Wenn möglich sind die Schweizer Patienten separat zu analysieren und es sind unter anderem Angaben zur Anzahl Patienten in der Schweiz zu machen.
 - Daten der Rollover Verlängerungsstudie (NCT04747613).

5 Die Neuaufnahme ist befristet bis zum 31. März 2028.