

**Gemeinsamer Bundesausschuss**

Gutenbergstraße 13

10587 Berlin

22. Oktober 2024

**Stellungnahme zur  
Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln für seltene Leiden gemäß § 35a SGB V**

**Iptacopan  
(Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie, PNH)**

veröffentlicht am 1. Oktober 2024

Vorgangsnummer 2024-07-01-D-1075

**IQWiG Bericht Nr. 1860**

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Iptacopan (Fabhalta®)
  4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
  4. 2. Studien
  4. 3. Endpunkte
    4. 3. 1. Mortalität
    4. 3. 2. Morbidität
      4. 3. 2. 1. Transfusionsfreiheit
      4. 3. 2. 2. Lebensqualität
    4. 3. 3. Laborparameter
    4. 3. 4. Nebenwirkungen
  4. 4. Bericht des G-BA
5. Kombinationstherapie
6. Diskussion
7. Literatur

## 1. Zusammenfassung

Dies ist das erste Verfahren zu Iptacopan (Fabhalta®) bei Patientinnen und Patienten (Pat.) mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH). Iptacopan ist zugelassen als Monotherapie bei Pat. mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH) und hämolytischer Anämie. Iptacopan hat einen Orphan-Drug-Status. Der Bericht wurde vom G-BA erstellt. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.

**Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG**

Subpopulationen	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG	
	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
-	-	beträchtlich	Anhaltspunkt	-	-

Unsere Anmerkungen sind:

- Die paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH) ist eine seltene, erworbene hämatologische Erkrankung mit variabler klinischer Ausprägung. Therapiestandard ist:
  - nicht vorbehandelte Pat.: Eculizumab, Ravulizumab, Pegcetacoplan oder Crovalimab
  - vorbehandelte Pat.: Pegcetacoplan oder Danicopan plus Eculizumab / Ravulizumab
- Iptacopan ist ein selektiver Faktor B Inhibitor, der die proximale Komplementkaskade hemmt. Iptacopan wird oral appliziert.
- Basis der frühen Nutzenbewertung von Iptacopan sind diese Studien:
  - nicht vorbehandelte Pat.: APPOINT-PNH, nicht randomisiert
  - vorbehandelte Pat.: APPLY-PNH mit 8:5 Randomisierung vs Eculizumab/Ravulizumab.
- Iptacopan führte in APPLY-PNH zu einer hoch signifikanten Steigerung der Rate von Pat. mit einem Anstieg des Hämoglobingehaltes  $\geq 2\text{g/dl}$ , des Erreichens eines Hämoglobingehaltes  $\geq 12\text{g/dl}$  und der Transfusionsfreiheit. Die Raten in der APPOINT-PNH waren vergleichbar.
- Iptacopan führte in vier Funktionsskalen zur Steigerung von Parametern der Lebensqualität, zur Linderung der Fatigue-Symptomatik sowie von Dyspnoe.
- Schwere unerwünschte Ereignisse waren selten und nicht signifikant häufiger als im Placebo-Arm. Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse fanden nicht statt, insbesondere auch nicht aufgrund von Durchbruchhämolysen.

Iptacopan ist eine hochwirksame und gut verträgliche Therapie bei PNH-Pat. mit hämolytischer Anämie. Bei Pat. mit guter Compliance kann Iptacopan den bisherigen Standard von Eculizumab bzw. Ravulizumab ablösen. Der Stellenwert im Vergleich zu anderen, neu verfügbaren proximalen Inhibitoren ist unklar.

## 2. Einleitung

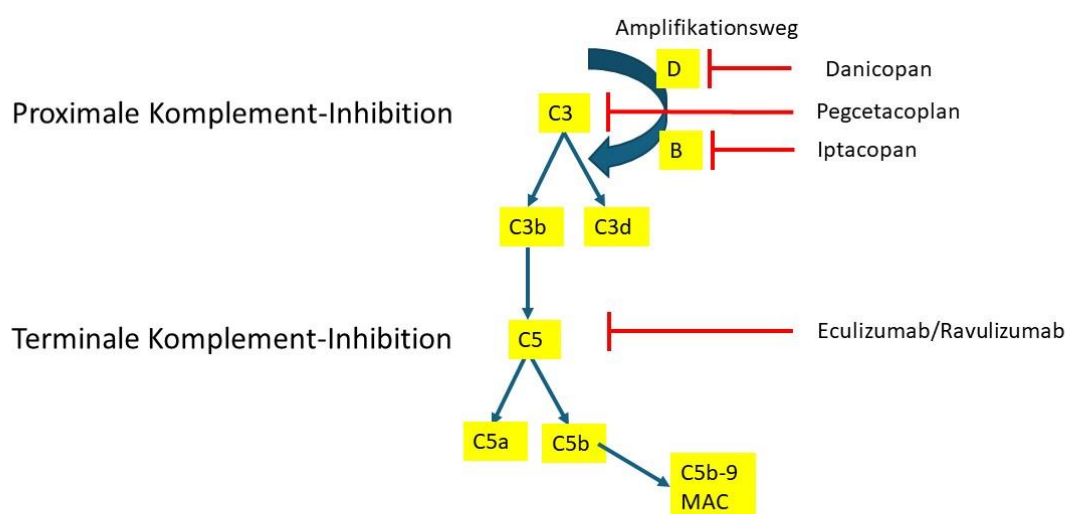
Bei der paroxysmalen nächtlichen Hämoglobinurie (PNH) handelt es sich um eine seltene erworbene Erkrankung hämatopoetischer Stammzellen des Knochenmarks. Die Erkrankung verläuft klinisch variabel. Charakteristisch sind eine intravasale Hämolyse, eine Thrombophilie, mit der Neigung zu Thrombosen in typischer und atypischer Lokalisation und eine Zytopenie, die in ihrer Ausprägungsform von einer milden, subklinischen Zytopenie bis hin zu einer schweren Panzytopenie (aplastische Anä-

mie/PNH-Syndrom) reichen kann [1, 2]. Neben typischen Anämiesymptomen (z.B. Belastungs-Dyspnoe) leiden Pat. mit hämolytischer PNH vor allem unter Fatigue- und Hämolyse-assoziierten Symptomen wie Bauchschmerzen oder Schluckbeschwerden.

Die Prävalenz wird auf 16 Fälle/1 Million Einwohner und eine Inzidenz von ungefähr 1,3 Fällen/1 Million Einwohner (Daten aus Großbritannien/Frankreich) geschätzt. Für Prävalenz und Inzidenz der PNH in Deutschland liegen keine verlässlichen epidemiologischen Daten vor. Aufgrund Ihrer klinischen Heterogenität ist davon auszugehen, dass sie eher „unterdiagnostiziert“ ist [3].

Grundlage der paroxysmalen nächtlichen Hämoglobinurie ist/sind eine oder mehrere Mutationen im PIG-A-Gen in den multipotenten hämatopoetischen Stammzellen des Knochenmarks. Da die Mutation(en) erworben ist/sind, sind nicht alle Stammzellen des Knochenmarks betroffen, und es entsteht eine sogenannte Mosaiksituation. Die Folge der GPI-Defizienz auf einem signifikanten Anteil peripheren Blutzellen ist ein Fehlen von sogenannten komplementregulierenden Proteinen, insbesondere auf der Oberfläche von Erythrozyten. Wichtig zu nennen sind hier CD55, der sogenannte ‚Decay accelerating factor (DAF)‘, bzw. CD59, der ‚Membrane-Inhibitor of reactive lysis (MIRL)‘. Bei Komplementaktivierung sind die Erythrozyten somit, aufgrund des konstitutiven Fehlens von Transmembran-verankerten Molekülen, sensibel gegenüber der terminalen Komplement-vermittelten Lyse durch den Membranangriffskomplex (MAC). Da nahezu alle PNH-spezifischen Symptome bei einem isolierten CD59-Defekt beschrieben sind, kommt hierbei dem CD59-Molekül eine entscheidende Rolle in der klinischen Symptomatik zu. Abbildung 1 stellt die pharmakologischen Angriffspunkte der aktuell zugelassenen und verfügbaren Komplement-Inhibitoren dar.

**Abbildung 1: Komplement-Inhibition [1]**

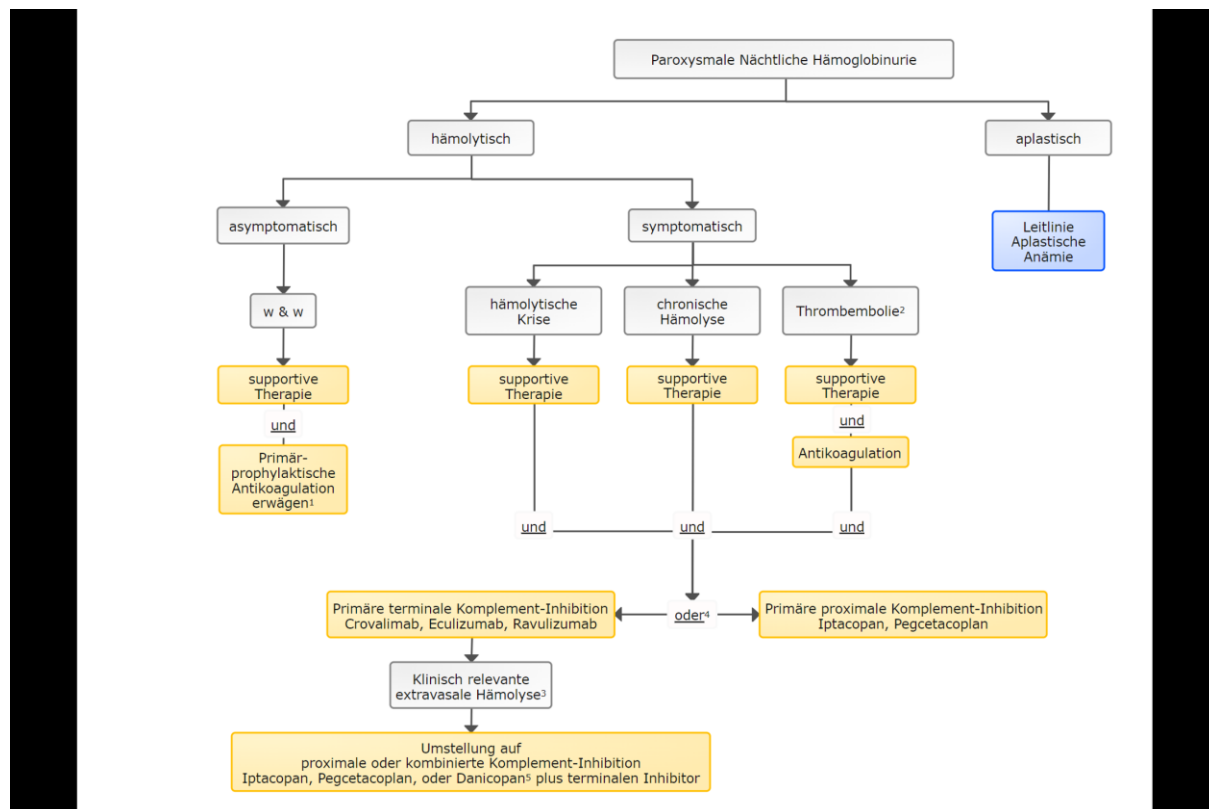


### 3. Stand des Wissens

Die Therapie der PNH erfolgt symptomorientiert. Bei asymptomatischen Pat. wird in Deutschland, Österreich und der Schweiz eine abwartende Haltung empfohlen, ggf. mit primärprophylaktischer Antikoagulation in therapeutischer Dosierung. Auch bei symptomatischen Pat. ohne relevante Hämolyse, respektive Anämie steht zunächst die symptomorientierte Therapie im Vordergrund. Sie umfasst die Substitution mit Erythrozytenkonzentraten, die Gabe von Folsäure und ggf. auch Vitamin B12, die orale Substitution von Eisen bei einem Mangel, die frühzeitige und konsequente Antibiotikatherapie bakterieller Infekte, sowie eine effektive Antikoagulation in Risikosituationen. Oft entwickeln symptomatische Pat. allerdings im Verlauf rasch eine behandlungsbedürftige hämolytische PNH.

Eine effektive Therapiestrategie stellt die Inhibition des terminalen Komplementsystems dar. Standard bei symptomatischen Pat. ist die Gabe von Eculizumab [4] oder von Ravulizumab [5, 6]. Der aktuelle Therapiealgorithmus ist in Abbildung 2 dargestellt [1].

**Abbildung 2: Therapiealgorithmus für die paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH) [1]**



<sup>1</sup> Antikoagulation siehe Kapitel 6.2.1.2

<sup>2</sup> Venöse Thrombembolien bzw. Z. n. stattgehabter venöser Thromboembolie oder erhöhtes Risiko (siehe Kapitel 4.1.2)  
Im Fall eines thromboembolischen Ereignisses als PNH Erstmanifestation ist eine unmittelbare Unterbrechung der intravenösen Hämolysen (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];

<sup>3</sup> 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).

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

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

Unter der Blockade mit C5-Inhibitoren kommt es mit einem Anteil von bis 80% der Pat. zu einer fortbestehenden Anämie [7]. Etwa ein Drittel der Pat. bedürfen unter C5-Inhibitor Therapie weiterhin Transfusionen [8]. Bei einigen dieser Pat. liegt eine begleitende Knochenmarkinsuffizienz vor, so dass nicht ausreichend Erythrozyten gebildet werden. Je ausgeprägter eine solche Markinsuffizienz ist, desto geringer sind auch die Aussichten, die Anämie durch Komplement-Blockade zu verbessern. Bei vielen dieser Pat. mit fortbestehender Anämie entwickelt sich unter C5-Inhibition jedoch eine klinisch relevante

extravasale Hämolyse, gekennzeichnet durch eine Beladung von Erythrozyten mit C3-Fragmenten (Opsonisierung) und dann positivem Coombs-Test für C3d. Ebenso kommt es dabei zu einer signifikanten Hyperbilirubinämie und Retikulozytose. Charakteristisch ist, dass dabei die LDH als Hämolyseparameter nicht signifikant erhöht ( $\leq 1,5$  UNL) ist.

In den zurückliegenden Jahren wurden Inhibitoren der proximalen Komplementkaskade, darunter auch Inhibitoren von C3 entwickelt. Zugelassen wurden (in zeitlicher Reihenfolge): Pegcetacoplan, Danicoplan und Iptacopan. Die Wirksamkeit von Iptacopan beruht auf einer effizienten Bindung an die aktive Stelle von Faktor B und sein katalytisch aktives Fragment Bb.

Daten zum Einsatz von Iptacopan bei Pat. mit PNH und hämolytischer Anämie sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

**Tabelle 3: Daten zu Iptacopan bei Pat. mit PNH**

Studie	Pat.	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	Hb-Wert rel. Anstieg <sup>2</sup>	Hb-Wert abs. Anstieg <sup>3</sup>	Transfusionsvermeidung <sup>4</sup>
APPOINT-PNH [9]	PNH, nicht vorbehandelt	-	Iptacopan	33	92	63	98
APPLY-PNH [9]	PNH, vorbehandelt	Eculizumab oder Ravulizumab	Iptacopan	97	2 vs 82 <sup>5</sup> p < 0,001	2 vs 69 p < 0,001	26 vs 95 p < 0,0001

<sup>1</sup> N – Anzahl Pat.; <sup>2</sup> Erhöhung um  $\geq 2$ g/dl bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung, Rate in %; <sup>3</sup> Erhöhung auf  $\geq 12$ g/dl bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung; <sup>4</sup> Anzahl Pat. mit Transfusionsfreiheit, in %; <sup>5</sup> **Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie**; <sup>6</sup> **Relatives Risiko für neue Therapie**; <sup>6</sup> n.s. – nicht signifikant;

Aufgrund der vorliegenden Daten wurde Iptacopan von der FDA im August, von der EMA im Mai 2024 zugelassen.

#### 4. Dossier und Bewertung von Iptacopan

##### 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Aufgrund des Orphan-Drug-Status wurde keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Standard in Deutschland bei Pat. mit PNH und hämolytischer Anämie ist

- nicht vorbehandelt: Eculizumab, Ravulizumab, Pegcetacoplan oder Crovalimab
- vorbehandelt: Pegcetacoplan oder Danicoplan plus Eculizumab / Ravulizumab

##### 4. 2. Studien

Basis der Nutzenbewertung sind die Daten von zwei internationalen Studien:

- nicht vorbehandelt: Phase-II-Studie APPOINT-PNH
- vorbehandelt: Phase-III-Studie APPLY-PNH mit 8:5 Randomisierung zugunsten des Verum-Arms.

Deutsche Zentren waren an beiden Studien beteiligt.

Der zweite Datenschnitt in APPLY-PNH erfolgte am 31. März 2023.

Die Ergebnisse wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [9].

### 4. 3. Endpunkte

#### 4. 3. 1. Mortalität

Mortalität war kein Endpunkt der beiden Zulassungsstudien. In beiden Studien trat kein Todesfall im Beobachtungszeitraum auf.

#### 4. 3. 2. Morbidität

##### 4. 3. 2. 1. Transfusionsfreiheit

Charakteristische Symptomatik einer PNH ist die chronische hämolytische Anämie mit Transfusionsbedarf in Abhängigkeit vom klinischen Bild.

In APPOINT-PNH bestand bei 98% der Pat. kein Transfusionsbedarf.

In APPLY-PNH wurde die Transfusionsfreiheit von 26% im Kontrollarm auf 95% gesteigert.

##### 4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

Daten zur Patienten-berichteten Symptomatik wurden auf der Basis der randomisierten Studie APPLY-PNH bewertet. Eingesetzt wurden hier die validierten Fragebögen FACIT-Fatigue, PGIS und EORTC QLQ-C30 und EQ-5D VAS.

Im FACIT-Fatigue zeigte sich eine Verbesserung um  $\geq 8$  Punkte unter der Therapie mit Iptacopan mit **53,8** vs **16,5** in der Kontrolle (RR 3,23,  $p < 0,001$ ).

Die Ergebnisse im EORTC QLQ-C30 bestätigten die Verbesserung der Fatigue-Symptomatik mit **69,4** vs **39,5** (RR 1,74;  $p < 0,001$ ). Auch für Dyspnoe zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Iptacopan (RR 1,74;  $p < 0,001$ ). Verbesserungen um  $\geq 10$  Punkte wurden bei den Skalen zur körperlichen Funktion, zur Rollenfunktion, zur emotionalen Funktion und zum allgemeinen Gesundheitsstatus / Lebensqualität dokumentiert.

In der EQ-5D VAS ergab sich ein Vorteil für Iptacopan hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes mit einem Mittelwert von 4,25 ( $p < 0,001$ ). Der geschätzte Anteil von Pat. mit einer Verbesserung der EQ-5D VAS um  $\geq 15$  Punkte war unter Iptacopan mit **47,4** vs **11,0**% höher als in der Kontrolle.

#### 4. 3. 3. Laborparameter: Hb-Wert

Die Steigerung des Hämoglobinwertes um  $\geq 2$ g/dl war einer der beiden koprimären Endpunkte der Zulassungsstudien.

In APPOINT-PNH wurde dieser Endpunkt bei 92% der Pat. erreicht.

In APPLY-PNH wurde dieser Endpunkt bei 82% der Pat. im Iptacopan-Arm vs 2% im Kontrollarm erreicht.

Zweiter koprimärer Endpunkt war das Erreichen eines Hämoglobinwertes von  $\geq 12$ g/dl.

In APPOINT-PNH wurde dieser Endpunkt bei 63% der Pat. erreicht.

In APPLY-PNH wurde dieser Endpunkt bei 69% der Pat. im Iptacopan-Arm vs 2% im Kontrollarm erreicht.

#### 4. 3. 4. Nebenwirkungen

Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse im CTCAE Grad 3/4 betrug **10%** im Iptacopan- vs **14%** im Placebo-Arm. Die Gesamtrate Therapie-bezogener unerwünschter Ereignisse in APPLY-PNH lag bei **82 vs 80%**, in APPOINT-PNH bei **92%**. ein Pat. in einem der Iptacopan-Arme brach die Therapie aufgrund von unerwünschten Ereignissen ab, eine Pat. brach aufgrund von Schwangerschaft ab. Nebenwirkungen, die in APPLY-PNH häufiger unter Iptacopan als in der Kontrolle auftraten, waren Kopfschmerzen mit **16 vs 3%**, Diarrhoe mit **15 vs 6%**, Nasopharyngitis mit **11 vs 6%** und Übelkeit mit **10 vs 3%**. Eine Durchbruchhämolyse trat in den ersten 24 Wochen bei **3 vs 17%** auf. Insgesamt waren es unter Iptacopan 11 Ereignisse / 100 Patientenjahre vs 66,9 Ereignisse / 100 Patientenjahre in der Kontrolle.

#### 4. 4. Bericht des G-BA

Der Bericht des G-BA ist deskriptiv. Signifikante Unterschiede zugunsten von Iptacopan werden bei Parametern der Lebensqualität gesehen.

Der Bericht des G-BA enthält keinen Vorschlag zur Festlegung des Zusatznutzens.

#### 5. Kombinationstherapie

Iptacopan wird als Monotherapie gegeben.

#### 6. Diskussion

Die Einführung von Inhibitoren der proximalen Komplementkaskade hat zu einer signifikanten Verbesserung in der Therapie von Pat. mit PNH mit hämolytischer Anämie geführt. Auch Iptacopan führt zu

- Anstieg des Hämoglobingehaltes
- Reduktion des Transfusionsbedarfs
- einer geringen Rate an Durchbruchhämolysen
- Verbesserung der Lebensqualität.

Im Kontext dieser frühen Nutzenbewertung sind insbesondere zwei Aspekte kritisch zu diskutieren bzw. bezüglich der praktischen Versorgung zu beachten:

#### Endpunkte

##### Hämoglobingehalt

In der frühen Nutzenbewertung wird bei der Morbidität der Endpunkt Hämoglobin (Hb) koprimärer Endpunkt mit Hb-Erhöhung um mindestens 2 g/dl bzw. mindestens 12 g/dl und die gleichzeitige Transfusionsvermeidung mit „*fehlende Patientenrelevanz*“ bewertet.

Hämoglobin ist zwar ein Laborparameter, korreliert aber mit Anämie-Symptomen und Fatigue. Dies sind Symptome, welche in erheblichem Maße die Morbidität der Pat. bestimmen [10, 11]. Weitere Symptome, welche für die Pat. relevant sind, werden durch die Hämolyse bedingt. Bei der PNH besteht eine Korrelation zwischen der Hämolyse-Aktivität und dem Hämoglobinwert – insoweit keine hämatopoetische Insuffizienz vorliegt. Letztere war bei den Pat. in der Alphastudie durch die Einschlusskriterien ausgeschlossen. Somit kann in der Quintessenz Hämoglobin als in hohem Maße Patienten-relevanter Parameter gesehen werden, welcher direkt mit der hämolytischen Aktivität und der Anämie-Symptomatik korreliert und damit in dem ganzen Spektrum PNH-bedingter Symptome.

Es war auch gerade die residuelle Anämie, welche trotz des Erfolgs der terminalen Komplementinhibition in vielen Fällen besteht, welche zur Entwicklung weiterer proximal wirkender Komplementinhibitoren

geführt hat [12, 13]: Bei etwa 18 bis 35 % der mit terminalen Komplementinhibitoren behandelten Patienten verbleibt eine Anämie [14-16]. Dies kann auf einer pharmakokinetische Durchbruchhämolyse, einer pharmakodynamischen Durchbruchhämolyse oder ein zugrunde liegendes Knochenmarkversagen zurückzuführen sein [17]. Insbesondere das Auftreten einer extravasalen Hämolyse (EVH) ist eine wichtige Folge der C5-Blockade. C3-Fragmente können sich immer noch an PNH-Erythrozyten binden, denen die Expression des GPI-verankerten Proteins CD55 fehlt, sodass die C3-Aktivierung nicht gehemmt wird [14, 18, 19]. Die extravasale Hämolyse kann somit den klinischen Nutzen der C5-Hemmung verringern [14, 18, 19]. Das häufige Auftreten extravasaler Hämolyse bei effizienter Blockade der terminalen Komplementinaktivierung durch C5-Inhibitoren hat zur Entwicklung proximal wirkender Komplementinhibitoren geführt, die genau diese extravasale Hämolyse verhindern sollen [12, 13], darunter Pegcetacoplan [20], Iptacopan [21] und Danicopan [22]. Bezeichnenderweise war in allen entsprechenden Zulassungsstudien die Verbesserung der Anämie (Hb-Anstieg um einen bestimmten Differenzbetrag gegenüber dem Ausgangswert und/oder über einen definierten Zielwert) der primäre Endpunkt [20 - 22]. Dies bedeutet, dass alle Studien die Verbesserung der Anämie als patientenrelevanten Endpunkt in den Fokus gestellt hatten. Die vor der Behandlung mit den proximalen Inhibitoren bestehende Anämie ist für die Patienten klinisch relevant und beeinträchtigt die Lebensqualität. Daher ist die Verbesserung der Anämie –gemessen an dem Parameter Anämie– ein klinisch relevanter Endpunkt. Im Hinblick auf die angestrebte Kontrolle der Hämolyse (sowohl extravasal als auch intravasal) und mit Blick auf klinische Relevanz war es somit folgerichtig in diesen Studien Hämoglobin als klinisch relevanten Endpunkt zu wählen.

### Transfusionsbedarf

Ein weiteres wichtiges Kriterium für den Therapieerfolg und auch mit Relevanz für die Patienten ist die Vermeidung von Transfusionen. Der Transfusionsbedarf korreliert mit der hämolytischen Aktivität. Insofern gilt die oben schon vorgetragene Argumentation bezüglich der Patientenrelevanz.

In der Bewertung des G-BA wird weiter festgestellt: *„Der Analysezeitraum für die Transfusionsvermeidung in der RCP beschränkt sich auf 22 Wochen (Woche 2 bis Woche 24). Es ist unklar, ob sich daraus Aussagen zur langfristigen Vermeidung von Bluttransfusionen ableiten lassen.“*

Bei PNH ohne hämatopoetische Insuffizienz ist die Anämie und die in Konsequenz daraus entstehende Transfusionsbedürftigkeit durch das Ausmaß der intravasalen Hämolyse und der extravasalen Hämolyse bedingt. Damit ist die Lebensdauer der Erythrozyten wesentlich verkürzt und bei Patienten mit hoher hämolytischer Aktivität können damit auch Erythrozytentransfusionen in kurzen Intervallen erforderlich sein. Eine Vermeidung von Erythrozytentransfusionen nach 24 Wochen ist daher durchaus indikativ für die Kontrolle der hämolytischen Aktivität. Erfahrungen in der terminalen Komplementinhibition haben gezeigt, dass Transfusionsunabhängigkeit nach einem frühen Beobachtungszeitpunkt sehr gut auch mit Transfusionsfreiheit im langfristigen Verlauf korrelierte [23]. Auch bei proximalen Inhibitoren wurde dies bestätigt: In der PEGASUS-Studie mit dem proximalen C3-Inhibitor Pegcetacoplan wurden nach 16 Wochen Transfusionsfreiheit bei 85 % der Pegcetacoplan-behandelten Patienten berichtet (im Vergleich zu nur 15 % in der Vergleichsgruppe mit Eculizumab-Therapie) [24]. In der offenen Verlängerungsphase über 48 Wochen wurde ein hohes Niveau der Transfusionsfreiheit bei den Pegcetacoplan-behandelten Patienten beibehalten (73 %) [25].

Dies gilt auch für die Kombinationstherapie aus proximalem Faktor-D-Inhibitor Danicopan und terminaler C5-Inhibition mit Ravulizumab oder Eculizumab: In der Alpha-Studie wurde nach 12 Wochen eine Transfusionsfreiheit bei 83 % der Patienten beobachtet (im Vergleich von nur 38 % bei Patienten, welche nur eine terminale Komplementinhibition erhielten ( $P = 0,0004$ )) [22]. In der weiteren Beobachtung in einer Long-Term-Extension wurde dies auch nach 24 Wochen bestätigt: Die C5-Inhibitor plus Danicopan-behandelten Patienten behielten auch bis Woche 24 ein hohes Maß an Transfusionsfreiheit (78 %) und die nach der 12-Wochen-Periode von C5-Inhibitor-Therapie plus Placebo auf C5-Inhibitor plus Danicopan-umgestellten Patienten zeigten dann nach 24 Wochen ebenfalls ein hohes Maß an Trans-



fusionsfreiheit (90 %), nachdem diese Gruppe in der ersten 12-wöchigen Studienphase unter C5-Inhibition plus Placebo lediglich 38 % Transfusionsfreiheit zeigte [26] (Update vorgestellt bei der Jahrestagung der American Society of Hematology, Dezember 2023).

Auch in Studien mit Iptacopan gab es keinen Unterschied in der Transfusionsvermeidung, welche bei der initialen Auswertung [21] und nach einer Verlängerungsperiode beschrieben wurde [27].

Somit ist in der Gesamtbewertung festzustellen: der Erythrozyten-Transfusionsbedarf bei Patienten mit hämolytischer PNH ist Ausdruck hämolytischer Aktivität. Die Verbesserung der Kontrolle der Hämolyse führt sehr rasch zu einer Reduktion des Transfusionsbedarfs. Für verschiedene Komplement-Inhibitoren wurde in mehreren Verlaufsuntersuchungen gezeigt, dass kurzfristige Hämolysekontrolle und Reduktion des Transfusionsbedarfs auch mit entsprechender langfristiger Transfusionsfreiheit korreliert. Insofern ist der in der APPLY-Studien nach 24 Wochen durch Iptacopan gezeigte Nutzen in der Transfusionsfreiheit nicht nur statistisch signifikant, sondern auch langfristig klinisch bedeutsam.

### Compliance und Arzneimittelinteraktionen

- Iptacopan wird zweimal täglich oral im Abstand von 12 Stunden eingenommen.
- Seitens der Pat. ist eine besonders hohe Adhärenz und Compliance bezüglich der regelmäßigen und regelrechten, oralen Medikamenteneinnahme zur Vermeidung von Durchbruchhämolyse erforderlich.
- Beim Wechsel von Eculizumab zu Iptacopan sollte die Behandlung mit Iptacopan nicht später als 1 Woche nach der letzten Eculizumab-Dosis eingeleitet werden, beim Wechsel von Ravulizumab zu Iptacopan nicht später als 6 Wochen, besser aber 4 Wochen nach der letzten Ravulizumab-Dosis eingeleitet werden.
- Die gleichzeitige Anwendung von Iptacopan mit starken Induktoren von CYP2C8, UGT1A1, Pgp, BCRP und OATP1B1/3 wird wegen der Möglichkeit einer verringerten Wirksamkeit von Iptacopan nicht empfohlen.

Iptacopan ist eine hochwirksame und gut verträgliche Therapie bei PNH-Pat. mit hämolytischer Anämie. Bei Pat. mit guter Compliance wird Iptacopan zu einem der neuen Standards in der Therapie der PNH werden.

## **7. Literatur**

1. Schubert J et al.: Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie, Onkopedia, Juni 2023, Aktualisierung September 2024. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/paroxysmale-naechtliche-haemoglobinurie-pnh/@@guideline/html/index.html>
2. Späth-Schwalbe E, Schrezenmeier H, Heimpel SH: [Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Clinical experiences with 40 patients at one center over 25 years]. Dtsch Med Wochenschr 120:1027-1033, 1995. [PMID: 7628314](#)
3. Hillmen P, Lewis SM, Bessler M et al.: Natural history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. N Engl J Med 333:1253-1258, 1995. [PMID: 7566002](#)
4. Hillmen P, Hall C, Marsh JC et al.: Effect of eculizumab on hemolysis and transfusion requirements in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. N Engl J Med 350:552-559, 2004. [PMID: 14762182](#)
5. Röth A, Rottinghaus ST, Hill A et al.: Ravulizumab (ALXN1210) in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: results of 2 phase 1b/2 studies. Blood Adv 2:2176-2185, 2018. DOI: [10.1182/bloodadvances.2018020644](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2018020644)

6. Kulasekararaj AG, Hill A, Rottinghaus ST et al.: Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in C5-inhibitor-experienced adult patients with PNH: the 302 study. *Blood* 133:540-549, 2019. DOI: [10.1182/blood-2018-09-876805](https://doi.org/10.1182/blood-2018-09-876805)
7. Versmold K, Alashkar F, Raiser C et al.: Long-term outcomes of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria treated with eculizumab in a real-world setting. *Eur J Haematol* 111:84-95, 2023. DOI: [10.1111/ejh.13970](https://doi.org/10.1111/ejh.13970)
8. Risitano AM, Marotta S, Ricci P, et al.: Anti-complement Treatment for Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Time for Proximal Complement Inhibition? A Position Paper From the SAAWP of the EBMT. *Front Immunol* 10:1157, 2019. DOI:[10.3389/fimmu.2019.01157](https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01157)
9. Peffault de Latour R, Röth A, Kulasekararaj AG et al.: Oral Iptacopan Monotherapy in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *N Engl J Med* 390:994-1008, 2024. DOI: [10.1056/NEJMoa2308695](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2308695)
10. Schrezenmeier H, Muus P, Socie G et al.: Baseline characteristics and disease burden in patients in the International Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Registry. *Haematologica* 99:922-929, 2014.
11. Schrezenmeier H, Röth A, Araten DJ et al.: Baseline clinical characteristics and disease burden in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH): updated analysis from the International PNH Registry. *Ann Hematol* 99:1505-1514, 2020.
12. Risitano AM, Peffault de LR, Marano L, Frieri C: Discovering C3 targeting therapies for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Achievements and pitfalls. *Semin Immunol* 59:101618, 2022.
13. Risitano AM, Frieri C, Urciuoli E, Marano L: The complement alternative pathway in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: From a pathogenic mechanism to a therapeutic target. *Immunol Rev* 313:262-278, 2023.
14. Risitano AM, Marotta S, Ricci P et al.: Anti-complement Treatment for Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Time for Proximal Complement Inhibition? A Position Paper From the SAAWP of the EBMT. *Front Immunol* 10:1157, 2019. DOI:
15. Debureaux PE, Kulasekararaj AG, Cacace F et al.: Categorizing hematological response to eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a multicenter real-life study. *Bone Marrow Transplant* 56:2600-2602, 2021.
16. Hillmen P, Muus P, Röth A et al.: Long-term safety and efficacy of sustained eculizumab treatment in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Br J Haematol* 162:62-73, 2013.
17. Peffault de LR, Fremeaux-Bacchi V, Porcher R et al.: Assessing complement blockade in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria receiving eculizumab. *Blood* 125:775-783, 2015
18. Risitano AM, Notaro R, Marando L et al.: Complement fraction 3 binding on erythrocytes as additional mechanism of disease in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria patients treated by eculizumab. *Blood* 113:4094-4100, 2009.
19. Notaro R, Luzzatto L: Breakthrough Hemolysis in PNH with Proximal or Terminal Complement Inhibition. *N Engl J Med* 387:160-166, 2022.
20. Hillmen P, Szer J, Weitz I et al.: Pegcetacoplan versus Eculizumab in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *N Engl J Med* 384:1028-1037, 2021.
21. Peffault de LR, Röth A, Kulasekararaj AG et al.: Iptacopan Monotherapy in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *N Engl J Med* 390:994-1008, 2024.

22. Lee JW, Griffin M, Kim JS et al.: Addition of danicopan to ravulizumab or eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria and clinically significant extravascular haemolysis (ALPHA): a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet Haematol* 10:e955-e965, 2023.
23. Hillmen P, Muus P, Röth A et al.: Long-term safety and efficacy of sustained eculizumab treatment in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Br J Haematol* 162:62-73, 2013
24. Hillmen P, Szer J, Weitz I et al.: Pegcetacoplan versus Eculizumab in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *N Engl J Med* 384:1028-1037, 2021.
25. de Latour RP, Szer J, Weitz IC et al.: Pegcetacoplan versus eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (PEGASUS): 48-week follow-up of a randomised, open-label, phase 3, active-comparator, controlled trial. *Lancet Haematol* 9:e648-e659, 2022.
26. Kulasekararaj A, Griffin M, Piatek CI et al.: Danicopan as add-on therapy to ravulizumab or eculizumab versus placebo in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and clinically significant extravascular hemolysis: Phase 3 long-term data. *Blood* 142:576-579, 2023.

#### Stellungnehmer

*Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann zusammen mit Dr. Britta Höchsmann (Universitätsklinik Ulm, Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immunogenetik, Ulm), PD Dr. Jens Panse (Universitätsklinikum RWTH Aachen, Medizinische Klinik IV, Aachen), Prof. Dr. Alexander Röth (Universitätsklinikum Essen, Klinik für Hämatologie, Westdeutsches Tumorzentrum, Essen), Prof. Dr. Hubert Schrezenmeier (Universitätsklinik Ulm, Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immunogenetik, Ulm) und Prof. Dr. Jörg Schubert (Elblandklinikum Riesa, Innere Medizin II, Riesa) erarbeitet.*