

# Tragende Gründe

zum 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 (Neubewertung Orphan > 30 Mio: Paroxysmale  
Nächtliche Hämoglobinurie)

Vom 4. Juni 2026

## Inhalt

<b>1.</b>	<b>Rechtsgrundlage.....</b>	<b>2</b>
<b>2.</b>	<b>Eckpunkte der Entscheidung.....</b>	<b>2</b>
<b>2.1</b>	<b>Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....</b>	<b>3</b>
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Iptacopan (Fabhalta) gemäß Fachinformation .....	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	3
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens .....	8
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung .....	10
<b>2.2</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen .....</b>	<b>11</b>
<b>2.3</b>	<b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....</b>	<b>12</b>
<b>2.4</b>	<b>Therapiekosten .....</b>	<b>12</b>
<b>2.5</b>	<b>Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können .....</b>	<b>17</b>
<b>3.</b>	<b>Bürokratiekostenermittlung .....</b>	<b>20</b>
<b>4.</b>	<b>Verfahrensablauf .....</b>	<b>21</b>

## **1. Rechtsgrundlage**

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen aller erstattungsfähigen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung,

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

## **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Der Wirkstoff Iptacopan (Fabhalta) wurde am 1. Juli 2024 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet. Fabhalta zur Behandlung von paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH) ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nummer 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

In seiner Sitzung am 19. Dezember 2024 hat der G-BA über die Nutzenbewertung von Iptacopan im Anwendungsgebiet „Fabhalta wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die eine hämolytische Anämie aufweisen“ gemäß § 35a SGB V beschlossen.

Übersteigt der Umsatz des Arzneimittels für seltene Leiden mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 30 Millionen Euro, hat der pharmazeutische Unternehmer innerhalb von drei Monaten

nach Aufforderung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss Nachweise nach 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 Verfahrensordnung (VerfO) zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Der pharmazeutische Unternehmer wurde mit Schreiben vom 9. September 2025 aufgrund der Überschreitung der 30 Millionen Euro-Umsatzgrenze zur Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V bis zum 15. Dezember 2025 aufgefordert. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 6 VerfO am 12. Dezember 2025 das abschließende Dossier fristgerecht beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 16. März 2026 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Iptacopan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Iptacopan nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

## **2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

### **2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Iptacopan (Fabhalta) gemäß Fachinformation**

Fabhalta wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die eine hämolytische Anämie aufweisen.

#### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 04.06.2026):**

Siehe zugelassenes Anwendungsgebiet.

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

- a) Erwachsene mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die eine hämolytische Anämie aufweisen und nicht vorbehandelt sind

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

- Eculizumab

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 8.0 vom 19.12.2025. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

oder

- Ravulizumab

oder

- Pegcetacoplan

b) Erwachsene mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die nach wie vor eine hämolytische Anämie aufweisen und vorbehandelt sind

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

- Pegcetacoplan

oder

- Eculizumab + Danicopan

oder

- Ravulizumab + Danicopan

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Absatz 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 Verfo und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

- zu 1. Neben Iptacopan sind Arzneimittel mit den Wirkstoffen Eculizumab, Ravulizumab, Pegcetacoplan, Danicopan und Crovalimab zur Behandlung der PNH zugelassen.
- zu 2. Es wird davon ausgegangen, dass eine allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie mit Iptacopan nicht angezeigt ist. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt dementsprechend als zweckmäßige Vergleichstherapie für Iptacopan nicht in Betracht.
- zu 3. Für das vorliegende Anwendungsgebiet liegen folgende Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vor:
  - Crovalimab: Beschluss vom 6. März 2025
  - Danicopan: Beschluss vom 22. November 2024
  - Pegcetacoplan: Beschlüsse vom 15. September 2022 und 22. November 2024
  - Ravulizumab: Beschluss vom 6. Februar 2020
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittel-kommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt. Schriftliche Äußerungen sind jedoch nicht eingegangen.

Insgesamt ist die Evidenz im vorliegenden Anwendungsgebiet sehr limitiert. Lediglich systematische Reviews konnten im Rahmen der systematischen Recherche identifiziert werden. Cochrane Reviews oder methodisch hochwertige Leitlinien konnten hingegen nicht identifiziert werden.

Im systematischen Review von Lee et al. (2023) wird ein positiver Effekt der Komplementinhibitoren in der Therapie der PNH insgesamt beschrieben. Allerdings wird auf fehlende direkte Vergleiche zwischen den verschiedenen Komplementinhibitoren hingewiesen.

Ein Vergleich der proximalen Komplementinhibitoren mit terminalen Komplementinhibition hinsichtlich der Wirksamkeit und Sicherheit erfolgt im systematischen Review von Sobral et al. (2024). Es zeigten sich hier allerdings mehrere Limitationen, so dass die identifizierten Unterschiede zwischen den Komplement-Inhibitor-Gruppen mit Unsicherheiten behaftet sind.

Vor dem Hintergrund, dass Therapieentscheidungen von der Krankheitsaktivität beeinflusst werden und unterschiedliche Therapieansätze bezüglich der Komplementinhibition bestehen, wird es vom G-BA insgesamt als sachgerecht erachtet, bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie differenziert in die folgenden Patientengruppen vorzunehmen.

a) Erwachsene mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die eine hämolytische Anämie aufweisen und nicht vorbehandelt sind

Für die Behandlung von Erwachsenen mit PNH, die nicht vorbehandelt sind, stehen die terminalen Komplementinhibitoren (C5-Inhibitoren) Eculizumab, Ravulizumab und C3-Inhibitor) Pegcetacoplan zur Verfügung. Zudem ist der proximale Komplementinhibitor (C3-Inhibitor) Pegcetacoplan zugelassen.

Im systematischen Review von Zhou et al (2021) wird der therapeutische Stellenwert von Eculizumab bei der Behandlung der PNH diskutiert. Die Autoren schlussfolgern, dass Eculizumab die Transfusionsrate senken kann, jedoch weitere Studien bezüglich der Sicherheit notwendig sind.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zum vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren führen die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften aus, dass neben den terminalen Komplementinhibitoren Ravulizumab, Eculizumab und C3-Inhibitor) Pegcetacoplan auch der proximale Komplementinhibitor Pegcetacoplan Therapiestandard bei nicht vorbehandelten Patientinnen und Patienten mit PNH sei.

In der Nutzenbewertung zu Ravulizumab zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit PNH hat der G-BA mit Beschluss vom 6. Februar 2020 festgestellt, dass ein Zusatznutzen gegenüber Eculizumab nicht belegt ist.

Für C3-Inhibitor) Pegcetacoplan wurde mit Beschluss vom 6. März 2025 ebenfalls festgestellt, dass ein Zusatznutzen gegenüber Eculizumab nicht belegt ist.

Bei C3-Inhibitor) Pegcetacoplan handelt es sich um eine recht neue Behandlungsoption im vorliegenden Anwendungsgebiet. Auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse wird C3-Inhibitor) Pegcetacoplan für den vorliegenden Beschluss nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Für C3-Inhibitor) Pegcetacoplan wurde in der Nutzenbewertung für Erwachsene, die eine hämolytische Anämie haben und keine vorherige Therapie mit einem Komplementinhibitor erhalten haben, ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zuließ (Beschluss vom 22. November 2024).

In der Gesamtschau bestimmt der G-BA für die Patientengruppe a) Eculizumab oder Ravulizumab oder C3-Inhibitor) Pegcetacoplan als zweckmäßige Vergleichstherapie.

b) Erwachsene mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die nach wie vor eine hämolytische Anämie aufweisen und vorbehandelt sind

In Bezug auf mit einer primär terminalen Komplementinhibition vorbehandelte Patientinnen und Patienten, die trotz Behandlung mit einem C5-Inhibitor weiterhin

symptomatisch sind, stellt die Fortführung einer unzureichenden Therapie bei bestehenden Optimierungsmöglichkeiten nicht die zweckmäßige Vergleichstherapie dar.

Im systematischen Review von Syed et al. (2023) wurden konkret die weiteren Therapiemöglichkeiten bei vorliegender Eculizumab-Refraktärität untersucht. Die Autoren kommen hierbei zum Ergebnis, dass die Erstellung eines individualisierten Therapieplans empfohlen wird.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zum vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren führen die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften aus, dass für vorbehandelte Patientinnen und Patienten Pegcetacoplan oder Danicopan plus Eculizumab bzw. Ravulizumab Therapiestandard seien.

Mit Beschluss vom 15. September 2022 hat der G-BA für Pegcetacoplan für erwachsene Patientinnen und Patienten mit PNH, die nach Behandlung mit einem C5-Inhibitor für mindestens 3 Monate nach wie vor anämisch sind, einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zuließ.

Der proximale Komplementinhibitor Danicopan ist als Zusatztherapie zu Ravulizumab oder Eculizumab für Erwachsene mit PNH, die eine residuale hämolytische Anämie haben, zugelassen. In diesem Anwendungsgebiet hat der G-BA mit Beschluss vom 22. November 2024 ebenfalls einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zuließ.

Im systematischen Review von Muvaffak et al. (2024) konnte hinsichtlich des Einsatzes von Danicopan zusätzlich zu Eculizumab oder Ravulizumab eine Verringerung der Hämolyse bei Patientinnen und Patienten mit PNH im Vergleich zum Einsatz von Placebo festgestellt werden.

In der Gesamtschau bestimmt der G-BA für Patientengruppe b) Pegcetacoplan oder die Kombinationstherapien aus Eculizumab und Danicopan bzw. Ravulizumab und Danicopan als zweckmäßige Vergleichstherapie.

Der G-BA ist für beide Patientengruppen der Auffassung, dass sowohl im Interventions- als auch im Kontrollarm einer klinischen Studie unterstützende Maßnahmen entsprechend dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse durchgeführt werden sollen.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

#### Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Gegenüber der ursprünglichen Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patientengruppe a) wird diese mit dem vorliegenden Beschluss um den Wirkstoff Pegcetacoplan ergänzt. Hiermit wird insbesondere den im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren eingebrachten Stellungnahmen klinischer Experten Rechnung getragen. Die vorliegende Bewertung des Zusatznutzens von Iptacopan bleibt hiervon unberührt.

### 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Iptacopan wie folgt bewertet:

- a) Erwachsene mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die eine hämolytische Anämie aufweisen und nicht vorbehandelt sind

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b) Erwachsene mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die nach wie vor eine hämolytische Anämie aufweisen und vorbehandelt sind

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer unterteilt im Dossier die vom Anwendungsgebiet umfassten Patientinnen und Patienten in folgende Subpopulationen und Vergleiche:

- Subpopulation a: Erwachsene mit PNH, die eine Hämolyse mit einem oder mehreren klinischen Symptomen haben (ohne Vorbehandlung): Eculizumab oder Ravulizumab,
- Subpopulation b: Erwachsene mit PNH, die nach Behandlung mit Eculizumab oder Ravulizumab für mindestens 3 Monate nach wie vor anämisch sind mit klinisch relevanter extravasaler Hämolyse: Pegcetacoplan,
- Subpopulation c: Erwachsene mit PNH, die nach Behandlung mit Eculizumab oder Ravulizumab für mindestens 3 Monate nach wie vor anämisch sind und bei denen keine klinisch relevante extravasale Hämolyse vorliegt: Eculizumab oder Ravulizumab.

Für die Subpopulationen a und b legt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier keine Daten vor, für die Subpopulation c zieht er Daten der Studie APPLY-PNH heran.

#### Studie APPLY-PNH

Die Studie APPLY-PNH ist eine abgeschlossene, multizentrische, offene RCT zum Vergleich von Iptacopan mit Eculizumab oder Ravulizumab. In die Studie wurden Erwachsene mit PNH eingeschlossen, die zuvor mindestens 6 Monate lang Eculizumab oder Ravulizumab in einem stabilen Therapieregime erhalten hatten und dennoch einen mittleren Hämoglobin(Hb)-Wert von < 10 g/dl aufwiesen. Die Studie APPLY-PNH umfasste eine 24-wöchige randomisierte Behandlungsphase und eine anschließende 24-wöchige Extensionsphase, in der Patientinnen und Patienten beider Studienarme Iptacopan erhielten.

Insgesamt wurden 97 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 8:5 zufällig einer Behandlung mit Iptacopan (N = 62) oder mit Eculizumab bzw. Ravulizumab (Fortsetzung der bestehenden Behandlung mit einem C5-Inhibitor; [N = 35]) zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach der bisherigen Behandlung (Eculizumab vs. Ravulizumab) sowie der Transfusionshistorie in den letzten 6 Monaten vor Randomisierung (Transfusion erhalten vs. keine Transfusion erhalten).

Die Behandlung mit Iptacopan erfolgte gemäß Fachinformation. Die Behandlung mit Eculizumab oder Ravulizumab entsprach weitgehend den Vorgaben der jeweiligen Fachinformationen. Dosisanpassungen gemäß Fachinformation z. B. in Form einer Anpassung des Dosisintervalls waren in der Studie nicht vorgesehen.

Ko-primäre Endpunkte waren die Erhöhung des Hb-Werts um  $\geq 2$  g/dl und die Erhöhung des Hb-Werts auf  $\geq 12$  g/dl, jeweils bei gleichzeitiger Vermeidung von Erythrozytentransfusionen. Patientenrelevante Endpunkte wurden in den Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Nebenwirkungen erhoben.

Im Dossier legt der pharmazeutische Unternehmer Daten zu einer Teilpopulation der Studie zum finalen Datenschnitt vom 06. März 2023 (n = 44 im Interventionsarm und n = 22 im Vergleichsarm) vor, die er für Subpopulation c heranzieht.

Dabei legt der pharmazeutische Unternehmer folgende Kriterien zur Operationalisierung einer klinisch relevanten extravasalen Hämolyse an:

- Residuale Anämie wurde als mittlerer Hb-Wert von  $< 10$  g/dl definiert,
- Retikulozytose wurde als Retikulozyten  $>$  obere Normgrenze (upper limit of normal, ULN;  $[123 \times 10^9/l]$ ) definiert; entspricht dem Grenzwert des Zentrallabors der Studie und
- Symptomatik, definiert anhand der in Studie per Patientenbefragung durch die Prüffärztin bzw. den Prüfarzt erhobenen PNH-Symptome (rötlicher oder colafarbener Urin / Hämoglobinurie, Fatigue, Dyspnoe, Dysphagie, Brustkorbschmerz, Abdominalschmerz und erektile Dysfunktion) und Ausprägungen der Symptome (keine, mild, moderat oder schwer). Klinisch relevante Symptome setzen das Vorhandensein von mindestens 1 der folgenden moderaten oder schweren Symptome voraus: rötlicher oder colafarbener Urin / Hämoglobinurie, Fatigue, Dysphagie, erektile Dysfunktion, bzw. mindestens 1 der folgenden milden, moderaten oder schweren Symptome voraus: Abdominalschmerz, Brustkorbschmerz, Dyspnoe.

Mit seiner schriftlichen Stellungnahme legt der pharmazeutische Unternehmer drei weitere Sensitivitätsanalysen zu der von ihm betrachteten Subpopulation c vor (c1: Patientinnen und Patienten ohne klinisch relevante Symptomatik zu Baseline: auch Solche ohne Retikulozytose wurden ausgeschlossen, falls klinisch relevante Symptome und eine Anämie bei ihnen vorlagen; c2: Patientinnen und Patienten ohne jegliche Symptome oder ohne Retikulozytose; c3: Patientinnen und Patienten ohne jegliche Symptome und ohne Transfusionen innerhalb von 7 Tagen vor Baseline).

### Bewertung

Für Patientengruppe a) (Erwachsene mit PNH, die eine hämolytische Anämie aufweisen und nicht vorbehandelt sind) hat der pharmazeutische Unternehmer keine Daten vorgelegt. Ein Zusatznutzen von Iptacopan als Monotherapie ist für Patientengruppe a) somit nicht belegt.

Für Patientengruppe b) (Erwachsene mit PNH, die nach wie vor eine hämolytische Anämie aufweisen und vorbehandelt sind) liegen keine geeigneten Daten zum Vergleich von Iptacopan mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor, da in der Studie APPLY-PNH keine Therapieumstellung auf Pegcetacoplan bzw. Danicopan in Kombination mit Eculizumab oder Ravulizumab erfolgte. Stattdessen erfolgte im Vergleichsarm eine Weiterbehandlung mit der bereits vor der Randomisierung bestehenden Therapie mit Eculizumab oder Ravulizumab. Die Studie APPLY-PNH ist somit für die Nutzenbewertung nicht geeignet.

Grundsätzlich wird davon ausgegangen, dass von Patientengruppe b) in überwiegendem Ausmaß nach wie vor anämische Patientinnen und Patienten umfasst sind, die aufgrund von persistierenden, klinisch relevanten Symptomen eine Indikation zur Umstellung auf eine proximale Komplementinhibition aufweisen.

Der pharmazeutische Unternehmer führt hinsichtlich der von ihm betrachteten Subpopulation c bzw. den diesbezüglich vorgelegten Sensitivitätsanalysen aus, dass das bewertungsgegenständliche Anwendungsgebiet von Iptacopan lediglich auf das Vorliegen einer hämolytischen Anämie abstellt und sich daher eine Subpopulation von vorbehandelten Patientinnen und Patienten ergäbe, für die insbesondere bei fehlender klinisch relevanter extravasaler Hämolyse eine Fortführung der terminalen Komplementinhibition ein geeigneter Vergleichsmaßstab sei.

In diesem Zusammenhang wurde in der mündlichen Anhörung zum vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren von klinischen Experten ausgeführt, dass sich eine Umstellung der Patientinnen und Patienten von terminaler auf proximale Komplementinhibition auf patientenindividueller Ebene primär nach einer unter terminaler Komplementinhibition persistierenden Symptomatik, insbesondere im Rahmen einer auftretenden extravasalen Hämolyse, richte. Inwieweit für Patientinnen und Patienten unterhalb der Schwelle einer klinisch relevanten extravasalen Hämolyse, also Patientinnen und Patienten mit gering bis mäßig starker Symptomatik eine Umstellung auf eine proximale Komplementinhibition oder eine Fortführung der terminalen Komplementinhibition erfolgen kann ist laut den Experten von weitem patientenindividuellen Faktoren abhängig und im Gesamtkontext auf individueller Ebene zu entscheiden. Insgesamt ist unklar, wie groß die Subpopulation der Patientinnen und Patienten ist, bei denen noch keine Umstellung auf eine proximale Komplementinhibition angezeigt ist.

Unabhängig von der fehlenden Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie APPLY-PNH kann vor diesem Hintergrund nicht mit der erforderlichen Sicherheit davon ausgegangen werden, dass die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Auswertungen bzw. Sensitivitätsanalysen hinsichtlich der dabei getroffenen Annahmen bei der Definition der Analysepopulationen tatsächlich geeignet wären, Patientinnen und Patienten zu identifizieren, bei denen noch keine Umstellung auf eine proximale Komplementinhibition angezeigt ist.

Insgesamt ist ein Zusatznutzen von Iptacopan als Monotherapie ist für Patientengruppe b) nicht belegt.

#### **2.1.4 Kurzfassung der Bewertung**

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die erneute Nutzenbewertung des Arzneimittels Fabhalta mit dem Wirkstoff Iptacopan aufgrund der Überschreitung der 30 Millionen Euro Umsatzgrenze. Fabhalta wurde als Orphan Drug zugelassen. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet:

„Fabhalta wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die eine hämolytische Anämie aufweisen.“

In diesem Anwendungsgebiet wurden folgende Patientengruppen unterschieden:

- a) Erwachsene mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die eine hämolytische Anämie aufweisen und nicht vorbehandelt sind

und

- b) Erwachsene mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die nach wie vor eine hämolytische Anämie aufweisen und vorbehandelt sind.

Zu Patientengruppe a)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde Eculizumab oder Ravulizumab oder Pegcetacoplan bestimmt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat für Patientengruppe a) keine Daten vorgelegt. Ein Zusatznutzen von Iptacopan als Monotherapie ist somit nicht belegt.

#### Zu Patientengruppe b)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde Pegcetacoplan oder Eculizumab + Danicopan oder Ravulizumab + Danicopan bestimmt.

Der pharmazeutische Unternehmer unterteilt im Dossier die von Patientengruppe b) umfassten Patientinnen und Patienten in zwei Subpopulationen und legt für die von ihm separat betrachtete Subpopulation von Patientinnen und Patienten, die nach Behandlung mit Eculizumab oder Ravulizumab für mindestens 3 Monate nach wie vor anämisch sind und bei denen keine klinisch relevante extravasale Hämolyse besteht, Auswertungen zu einer Teilpopulation der Studie APPLY-PNH vor (sowie weitere Sensitivitätsanalysen im Stellungnahmeverfahren) und vergleicht Iptacopan dabei mit Eculizumab oder Ravulizumab.

Für Patientengruppe b) liegen somit keine geeigneten Daten zum Vergleich von Iptacopan mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor, da in der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Studie APPLY-PNH keine Therapieumstellung auf Pegcetacoplan bzw. Danicopan in Kombination mit Eculizumab oder Ravulizumab erfolgte. Stattdessen erfolgte im Vergleichsarm eine Weiterbehandlung mit der bereits vor der Randomisierung bestehenden Therapie mit Eculizumab oder Ravulizumab. Die Studie APPLY-PNH ist somit für die Nutzenbewertung nicht geeignet.

Unabhängig von der fehlenden Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie kann bezüglich der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Auswertungen nicht mit hinreichender Sicherheit davon ausgegangen werden, dass diese geeignet sind Patientinnen und Patienten zu identifizieren, bei denen noch keine Umstellung auf eine proximale Komplementinhibition angezeigt ist.

Insgesamt ist ein Zusatznutzen von Iptacopan als Monotherapie ist für Patientengruppe b) nicht belegt.

## **2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgenommene Herleitung der Patientenzahlen ist rechnerisch nachvollziehbar. Der pharmazeutische Unternehmer stützt sich bei der Bestimmung der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit PNH, die eine hämolytische Anämie aufweisen, auf die Angaben in den Beschlüssen über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im gegenständlichen Anwendungsgebiet zu Pegcetacoplan vom 22. November 2024 und vom 15. September 2022 und zu Iptacopan vom 19. Dezember 2024 und nimmt eine Hochrechnung der Patientenzahlen mit einer Wachstumsrate in Höhe von 8,18 % bzw. für das Jahr 2025 in Höhe von 7 % an. Mit seiner schriftlichen Stellungnahme hat der pharmazeutische Unternehmer zudem eine weitere Berechnung mit einer konstanten Wachstumsrate in Höhe von 8,18 % pro Jahr durchgeführt. Diese Rate bezieht sich auf Anzahlen der in einer Analyse

von GKV-Abrechnungsdaten der InGef-Forschungsdatenbank identifizierten Patientinnen und Patienten mit PNH in der deutschen Gesamtbevölkerung.

Die wesentliche Unsicherheit der in den oben genannten Beschlüssen zu Pegcetacoplan und Iptacopan angegebenen Patientenzahlen bezieht sich jedoch auf die Abgrenzung der Patientinnen und Patienten mit PNH, die das zusätzliche Kriterium einer hämolytischen Anämie aufweisen. Vor diesem Hintergrund ist unklar, ob eine Fortschreibung der Anzahlen auf Grundlage der vom pharmazeutischen Unternehmer veranschlagten Wachstumsraten zu einer besseren Näherung führt, als die Anzahlen aus den früheren Beschlüssen.

Um angesichts dieser Unsicherheiten eine konsistente Betrachtung der Patientenzahlen im bewertungsgegenständlichen Anwendungsgebiet zu ermöglichen, werden für den vorliegenden Beschluss weiterhin die Angaben aus den Beschlüssen zu Pegcetacoplan vom 22. November 2024 und vom 15. September 2022 sowie zu Iptacopan vom 19. Dezember 2024 zu Grunde gelegt.

### **2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Fabhalta (Wirkstoff: Iptacopan) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 13. April 2026):

[https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/fabhalta-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/fabhalta-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Iptacopan soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit hämatologischen Erkrankungen erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte erfolgen.

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial, welches Informationen für medizinisches Fachpersonal und für Patientinnen und Patienten (inkl. Patientenkarte) enthält, zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial enthält insbesondere Informationen und Warnhinweise zum unter Iptacopan erhöhten Risiko einer Infektion mit bekapselten Bakterien.

### **2.4 Therapiekosten**

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. April 2026).

Für die Berechnung der Therapiekosten wird in der Regel der nach der Veröffentlichung der Nutzenbewertung nächstliegende aktualisierte Stand der Lauer-Taxe zugrunde gelegt.

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

a) Erwachsene mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die eine hämolytische Anämie aufweisen und nicht vorbehandelt sind

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Iptacopan	kontinuierlich, 2 x täglich	365,0	1	365,0
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Eculizumab oder Ravulizumab oder Pegcetacoplan				
Eculizumab	kontinuierlich, 1 x alle 12 - 16 Tage	22,8 - 30,4	1	22,8 - 30,4
Ravulizumab	kontinuierlich, 1 x alle 56 Tage	6,5	1	6,5
Pegcetacoplan	kontinuierlich, 2 x in 7 Tagen	104,3	1	104,3

b) Erwachsene mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die nach wie vor eine hämolytische Anämie aufweisen und vorbehandelt sind

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Iptacopan	kontinuierlich, 2 x täglich	365,0	1	365,0
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Pegcetacoplan				
Pegcetacoplan	kontinuierlich, 2 x in 7 Tagen	104,3	1	104,3
Eculizumab + Danicopan				

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Eculizumab	kontinuierlich, 1 x alle 12 - 16 Tage	22,8 - 30,4	1	22,8 - 30,4
Danicopan	kontinuierlich, 3 x täglich	365,0	1	365,0
Ravulizumab + Danicopan				
Ravulizumab	kontinuierlich, 1 x alle 56 Tage	6,5	1	6,5
Danicopan	kontinuierlich, 3 x täglich	365,0	1	365,0

#### Verbrauch:

Generell bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und in der Regel nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist.

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2021 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77,7 kg).<sup>2</sup>

- a) Erwachsene mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die eine hämolytische Anämie aufweisen und nicht vorbehandelt sind

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Iptacopan	200 mg	400 mg	2 x 200 mg	365,0	730 x 200 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Eculizumab oder Ravulizumab oder Pegcetacoplan					

<sup>2</sup> Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2021, beide Geschlechter, ab 15 Jahren: <http://www.gbe-bund.de>)

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Eculizumab	900 mg	900 mg	3 x 300 mg	22,8 – 30,4	68,4 x 300 mg – 91,2 x 300 mg
Ravulizumab	3 300 mg	3 300 mg	3 x 1 100 mg	6,5	19,5 x 1 100 mg
Pegcetacoplan	1 080 mg	1 080 mg	1 x 1 080 mg	104,3	104,3 x 1 080 mg

b) Erwachsene mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die nach wie vor eine hämolytische Anämie aufweisen und vorbehandelt sind

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Iptacopan	200 mg	400 mg	2 x 200 mg	365,0	730 x 200 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Pegcetacoplan					
Pegcetacoplan	1 080 mg	1 080 mg	1 x 1 080 mg	104,3	104,3 x 1 080 mg
Eculizumab + Danicopan					
Eculizumab	900 mg	900 mg	3 x 300 mg	22,8 – 30,4	68,4 x 300 mg – 91,2 x 300 mg
Danicopan	150 mg – 200 mg	450 mg – 600 mg	3 x 100 mg + 3 x 50 mg – 6 x 100 mg	365,0	1 095 x 100 mg + 1 095 x 50 mg – 2 190 x 100 mg
Ravulizumab + Danicopan					
Ravulizumab	3 300 mg	3 300 mg	3 x 1 100 mg	6,5	19,5 x 1 100 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Danicopan	150 mg – 200 mg	450 mg – 600 mg	3 x 100 mg + 3 x 50 mg – 6 x 100 mg	365,0	1 095 x 100 mg + 1 095 x 50 mg - 2 190 x 100 mg

### Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

### **Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheke nabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Iptacopan 200 mg	168 HKP	93 519,58 €	1,77 €	5 340,33 €	88 177,48 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
Eculizumab 300 mg	1 IFK	5 586,75 €	1,77 €	318,47 €	5 266,51 €
Danicopan 100 mg   50 mg <sup>3</sup>	1 KPG	7 520,65 €	1,77 €	428,91 €	7 089,97 €
Danicopan 200 mg	180 FTA	10 024,04 €	1,77 €	571,88 €	9 450,39 €
Pegcetacoplan 1 080 mg	8 INF	29 481,74 €	1,77 €	1 683,11 €	27 796,86 €
Ravulizumab 1 100 mg	1 IFK	16 418,81 €	1,77 €	937,09 €	15 479,95 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; HKP = Hartkapseln; IFK = Infusionslösungskonzentrat; INF = Injektionslösung; KPG = Kombipackung					

Stand Lauer-Steuer: 1. April 2026

### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft

<sup>3</sup> Die Kombipackung beinhaltet 1 Flasche mit 90 x 50 mg Filmtabletten und 1 Flasche mit 90 x 100 mg Filmtabletten.

Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

#### Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Absatz 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

### **2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können**

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

#### Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes

Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

### Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerFO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten

Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

### Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

### Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

#### Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

#### Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

- a) Erwachsene mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die eine hämolytische Anämie aufweisen und nicht vorbehandelt sind

Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.

- b) Erwachsene mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die nach wie vor eine hämolytische Anämie aufweisen und vorbehandelt sind

Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.

### **3. Bürokratiekostenermittlung**

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel Verfo und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

#### 4.      **Verfahrensablauf**

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 11. November 2025 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 12. Dezember 2025 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 6 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Iptacopan beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 15. Dezember 2025 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Iptacopan beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 12. März 2026 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 16. März 2026 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 7. April 2026.

Die mündliche Anhörung fand am 27. April 2026 statt.

Mit Schreiben vom 28. April 2026 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 13. Mai 2026 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreterinnen und Vertreter der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreterinnen und Vertreter des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 27. Mai 2026 beraten und die Beschlussvorlage abschließend beraten.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 4. Juni 2026 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

#### **Zeitlicher Beratungsverlauf**

<b>Sitzung</b>	<b>Datum</b>	<b>Beratungsgegenstand</b>
Unterausschuss Arzneimittel	11. November 2025	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	15. April 2026	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	27. April 2026	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	06. Mai 2026; 20. Mai 2026	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens

Unterausschuss Arzneimittel	27. Mai 2026	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	4. Juni 2026	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 4. Juni 2026

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken