

Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V):

Iptacopan (Komplement-3- Glomerulopathie)

Vom 4. Juni 2026

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekostenermittlung	18
4.	Verfahrensablauf	18
5.	Beschluss	20
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	28
B.	Bewertungsverfahren.....	29
1.	Bewertungsgrundlagen	29
2.	Bewertungsentscheidung	29
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	29
2.2	Nutzenbewertung	29
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....	30
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	31
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	35
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	37
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	37
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	39
5.1	Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH	39
5.2	Stellungnahme der Roche Pharma AG.....	57
5.3	Stellungnahme der Swedish Orphan Biovitrum GmbH.....	63

5.4	Stellungnahme der Novo Nordisk Pharma GmbH	84
5.5	Stellungnahme von der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie	89
5.6	Stellungnahme von Prof. Dr. Wiesener/Uniklinik Erlangen	106
5.7	Stellungnahme vom vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	112
D.	Anlagen	116
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	116
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	130

A. Tragende Gründe und Beschluss

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-Steuer (Lauer-Steuer) gelistet.

Am 31. März 2025 hat Iptacopan die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nummer 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, Satz 7) eingestuft wird.

Fabhalta zur Behandlung der Komplement-3-Glomerulopathie 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.

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 7. Juli 2025 aufgrund der Überschreitung der 30 Millionen Euro-Umsatzgrenze innerhalb des Zeitraums von Juli 2024 bis Juni 2025 zur Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V bis zum 15. Dezember 2025 aufgefordert.

In seiner Sitzung am 21. August 2025 hat der G-BA über die Einstellung des laufenden Nutzenbewertungsverfahrens nach § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 VerfO von Iptacopan im Anwendungsgebiet „Komplement-3-Glomerulopathie“ beschlossen, da während des Verfahrens die Umsatzschwelle von 30 Millionen Euro überschritten wurde.

Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 4 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) 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 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 Methoden¹ 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 zur Behandlung erwachsener Patienten mit Komplement-3-Glomerulopathie (C3G) in Kombination mit einem Renin-Angiotensin-System (RAS)-Inhibitor

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

oder bei Patienten, die intolerant gegen RAS-Inhibitoren sind oder bei denen ein RAS-Inhibitor kontraindiziert ist.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 04.06.2026):

Siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene mit Komplement-3-Glomerulopathie (C3G)

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Iptacopan, allein oder in Kombination mit Renin-Angiotensin-System (RAS)-Inhibitoren:

- Mycophenolatmofetil in Kombination mit Kortikosteroiden

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 ist im vorliegenden Anwendungsgebiet Pegcetacoplan zugelassen. Allgemein für die Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz sind Dapagliflozin und Empagliflozin zugelassen.
- zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung ist in dem Anwendungsgebiet nicht angezeigt. Es wird davon ausgegangen, dass bei Patientinnen und Patienten im geplanten Anwendungsgebiet eine Verlangsamung der Krankheitsprogression angestrebt wird, sodass eine Nierenersatztherapie in Form von Dialyse oder Transplantation für die Patientinnen und Patienten noch nicht umfasst ist.
- zu 3. Im hier zu betrachtenden Anwendungsgebiet liegen keine Beschlüsse des G-BA vor.
- 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 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

Gemäß der S3-Leitlinie Glomerulonephritiden sollte zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer C3G neben einer supportiven nephroprotektiven Basistherapie eine immunsuppressive Therapie mit Mycophenolatmofetil in Kombination mit Kortikosteroiden eingesetzt werden. Die Empfehlung für die immunsuppressive Therapie basiert auf Evidenz aus retrospektiven

Kohortenstudien^{2,3,4,5}. Weder der Wirkstoff Mycophenolatmofetil noch Kortikosteroide sind jedoch für die vorliegende Therapiesituation der C3G zugelassen. Dementsprechend stellt der Einsatz von Mycophenolatmofetil in Kombination mit Kortikosteroiden eine zulassungsüberschreitende Anwendung dar.

Darüber hinaus ist der Wirkstoff Pegcetacoplan zur Behandlung von erwachsenen und jugendlichen Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren mit C3G oder primärer immunkomplexvermittelter membranoproliferativer Glomerulonephritis (IC-MPGN) in Kombination mit einem Renin-Angiotensin-System (RAS)-Hemmer, es sei denn, die Behandlung mit einem RAS-Hemmer wird nicht vertragen oder ist kontraindiziert, zugelassen. Bei dem Wirkstoff Pegcetacoplan handelt es sich um eine neue Behandlungsoption im vorliegenden Anwendungsgebiet. Der Wirkstoff wurde erst vor Kurzem zugelassen (Zulassung am 15. Januar 2026).

Da der Beschluss des G-BA über die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für den zugelassenen Wirkstoff Pegcetacoplan in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet noch aussteht, fehlt es derzeit an einer tragfähigen Entscheidungsgrundlage, um eine strukturierte, evidenzbasierte Bewertung des neu zugelassenen Wirkstoffs auch im Verhältnis zu den im Anwendungsgebiet den Therapiestandard bildenden Wirkstoffen vornehmen zu können. Vor diesem Hintergrund konnte der Wirkstoff Pegcetacoplan in Bezug auf die gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV vorzunehmende Feststellung zum Therapiestandard im zu bewertenden Anwendungsgebiet noch keine Berücksichtigung finden.

Entsprechend des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse ist in der Gesamtschau festzustellen, dass die zulassungsüberschreitende Anwendung von Mycophenolatmofetil in Kombination mit Kortikosteroiden für Patientinnen und Patienten mit C3G als Therapiestandard gilt.

Für Patientinnen und Patienten mit C3G ist die zulassungsüberschreitende Anwendung von Mycophenolatmofetil in Kombination mit Kortikosteroiden somit dem zugelassenen Wirkstoff Pegcetacoplan regelhaft vorzuziehen (§ 6 Absatz 2 Satz 3 Nummer 2 AM-NutzenV). Daher ist es sachgerecht, den zulassungsüberschreitenden Einsatz von Mycophenolatmofetil in Kombination mit Kortikosteroiden als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen.

In der Gesamtschau wird daher für Erwachsene mit C3G eine immunsuppressive Therapie mit Mycophenolatmofetil in Kombination mit Kortikosteroiden als zweckmäßig erachtet.

Supportive nephroprotektive Basistherapie

² Rabasco C, Cavero T, Roman E, et al. Effectiveness of mycophenolate mofetil in C3 glomerulonephritis. *Kidney Int.* 2015;88:1153–1160

³ Avasare RS, Canetta PA, Bomback AS, et al. Mycophenolate mofetil in combination with steroids for treatment of C3 glomerulopathy: a case series. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018;13:406–413

⁴ Ravindran A, Fervenza FC, Smith RJH, et al. C3 glomerulopathy: ten years' experience at Mayo Clinic. *Mayo Clin Proc.* 2018;93:991–1008

⁵ Bomback AS, Santoriello D, Avasare RS, et al. C3 glomerulonephritis and dense deposit disease share a similar disease course in a large United States cohort of patients with C3 glomerulopathy. *Kidney Int.* 2018;93: 977–985.

Gemäß der S3-Leitlinie sollen bei C3G ACE-Hemmer oder AT1-Antagonisten als supportive Basistherapie zur Nephroprotektion und zur Kontrolle des Blutdrucks eingesetzt werden. Es ist davon auszugehen, dass der überwiegende Anteil der Patientinnen und Patienten mit C3G eine Hypertonie aufweist. Für Patientinnen und Patienten, die weder eine Hypertonie noch einen Diabetes mellitus aufweisen, sind weder ACE-Hemmer noch AT1-Antagonisten zur Behandlung der Nierenerkrankung zugelassen. Dennoch wird gemäß der S3-Leitlinie für alle Patientinnen und Patienten mit einer Glomerulonephritis und Proteinurie eine starke Empfehlung für die Behandlung mit einem ACE-Hemmer oder AT1-Antagonisten ausgesprochen.

Dapagliflozin und Empagliflozin sind allgemein für die Behandlung von Erwachsenen mit chronischer Niereninsuffizienz zugelassen und werden im vorliegenden Anwendungsgebiet im Rahmen einer supportiven Basistherapie zusätzlich zu einer RAS-Inhibition eingesetzt.

Der Einsatz von ACE-Hemmern und AT1-Antagonisten ist auch bei jenen Patientinnen und Patienten mit C3G medizinisch notwendig, die keine Hypertonie oder einen Diabetes mellitus aufweisen. Beide Therapieoptionen sind bei diesem Patientenkollektiv nicht zugelassen. Gemäß der vorliegenden Evidenz werden ACE-Hemmer und AT1-Antagonisten in Kombination mit einem SGLT2-Inhibitor nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard in der Versorgungssituation angesehen und sind der alleinigen Anwendung der zugelassenen SGLT2-Inhibitoren regelhaft vorzuziehen. Es ist daher gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 Nummer 3 AM-NutzenV sachgerecht, für dieses Patientenkollektiv den zulassungsüberschreitenden Einsatz von ACE-Hemmern und AT1-Antagonisten als Teil einer supportiven Basistherapie im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu bestimmen.

Folglich wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten in beiden Behandlungsarmen eine supportive Basistherapie zur Nephroprotektion und zur Kontrolle des Blutdrucks mit der maximal verträglichen Dosis von ACE-Hemmern/ AT1-Antagonisten in Kombination mit einem SGLT2-Inhibitor erhalten.

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.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Iptacopan wie folgt bewertet:

Für Erwachsene mit Komplement-3-Glomerulopathie ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen der doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Studie APPEAR-C3G vor.

In die Studie wurden Patientinnen und Patienten im Alter von 12 bis 60 Jahren mit Komplement-3-Glomerulopathie eingeschlossen. Für die vorliegende Bewertung ist nur die Erwachsenen-Kohorte relevant. Die Diagnosestellung wurde durch eine Nierenbiopsie innerhalb von 12 Monaten vor dem Screening oder anhand einer Biopsie von Tag -45 bestätigt. Patientinnen und Patienten mussten seit ≥ 90 Tagen vor der Randomisierung einen Renin-Angiotensin-System (RAS)-Inhibitor in maximal empfohlener oder tolerierter Dosis erhalten haben. Weiterhin musste das Protein/Kreatinin-Verhältnis im Urin (UPCR) ≥ 1 g/g und die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) ≥ 30 ml/min/1,73 m² betragen.

Es wurden insgesamt 74 Patientinnen und Patienten zufällig einer Behandlung mit Iptacopan (N = 38) oder Placebo (N = 36) zugeteilt. Dabei wurde für die hier relevante Erwachsenen-Kohorte ein Verhältnis von 1:1 angesetzt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Vortherapie mit Mycophenolsäuren und / oder Glukokortikoiden (ja vs. nein).

Die Studie gliedert sich in eine Screeningphase (bis zu 90 Tage), eine 6-monatige Behandlungsphase und eine 30-tägige Nachbeobachtungsphase. Der primäre Endpunkt war die Proteinurie zu Monat 6. Sekundäre Endpunkte umfassen Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

zu der für die Nutzenbewertung relevanten Teilpopulation

Im Dossier legt der pharmazeutische Unternehmer eine Teilpopulation derjenigen Patientinnen und Patienten vor, die Mycophenolatmofetil (MMF) und Kortikosteroide (GC) als Vor- und Begleittherapie erhielten (je Studienarm N = 9), um den randomisierten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Sinne eines Add-on Designs zu ermöglichen. Somit liegen aufgrund des Studiendesigns lediglich Daten zu Iptacopan als Zusatztherapie zu MMF + GC vor.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

In der relevanten Teilpopulation traten keine Todesfälle auf.

Morbidität

Fatigue (FACIT-Fatigue, PGI-S)

Der Endpunkt Fatigue ist für die Bewertung grundsätzlich relevant. Der pharmazeutische Unternehmer legt in seinem Dossier zu diesem patientenberichteten Endpunkt Auswertungen vor, die mittels Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT-Fatigue) und Patient Global Impression of Severity (PGI-S) erhoben wurden. Im Hinblick auf die vorgelegten Auswertungen liegt somit eine potenzielle Doppelerfassung hinsichtlich des Endpunktes „Fatigue“ vor.

Die Auswertungen zu den patientenberichteten Endpunkten der Studie APPEAR-C3G sind jedoch nicht geeignet, da im Vergleichsarm lediglich für 6 der 9 Patientinnen und Patienten Baselinewerte vorliegen. Dies bedeutet einen zu großen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (> 15 Prozentpunkte) hinsichtlich des Anteils an Patientinnen und Patienten, die nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden.

Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)

Der Endpunkt Gesundheitszustand ist für die Bewertung grundsätzlich relevant. Der pharmazeutische Unternehmer legt in seinem Dossier zu diesem patientenberichteten Endpunkt Auswertungen vor, die mittels VAS des EQ-5D erhoben wurden. Die Auswertungen zu den patientenberichteten Endpunkten der Studie APPEAR-C3G sind jedoch nicht geeignet (siehe Ausführungen zum Endpunkt Fatigue).

Proteinurie (UPCR)

Der pharmazeutische Unternehmer legt für den Endpunkt Proteinurie (UPCR, basierend auf 24-Stunden-Sammelurin) mehrere Operationalisierungen, unter anderem die Veränderung des UPCR gegenüber Baseline, vor.

Der Endpunkt stellt einen Laborparameter ohne direkten Symptombefund dar. Innerhalb des G-BA herrschen unterschiedliche Auffassungen darüber, ob die Proteinurie einen per se patientenrelevanten Endpunkt darstellt. Die Proteinurie stellt – wie auch im Stellungnahmeverfahren adressiert wurde – einen relevanten Parameter zur Therapiesteuerung im vorliegenden Anwendungsgebiet dar.

Der pharmazeutische Unternehmer hat im Dossier keine Surrogatvalidierung vorgelegt. Er erwähnt in seinem Dossier auch keine Publikationen, die Validierungsstudien auf Basis von RCTs im Sinne einer Korrelationsanalyse zwischen einem Behandlungseffekt auf den Surrogatendpunkt und einem Behandlungseffekt auf einen patientenrelevanten Endpunkt darstellen. Stattdessen erwähnt er eine Publikation und einen Tagungsbeitrag, die auf Kohortenstudien beruhen. Es liegt jedoch keine fokussierte Recherche vor, welche die Vollständigkeit der Datengrundlage hinreichend sicherstellt. Auf Basis der vorliegenden Informationen ist daher keine Bewertung der Proteinurie als Surrogatendpunkt möglich. Der Endpunkt Proteinurie wird daher nur ergänzend dargestellt.

Glomeruläre Filtrationsrate (eGFR)

Der pharmazeutische Unternehmer legt für den Endpunkt glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) die Operationalisierungen $\leq 10\%$ bzw. $\leq 15\%$ Reduktion gegenüber Baseline vor. Der Endpunkt stellt einen Laborparameter ohne direkten Symptombefund dar. Der pharmazeutische Unternehmer hat im Dossier keine Surrogatvalidierung vorgelegt. Aufgrund der hohen eGFR-Ausgangswerte (Median: 88 bzw. 106 ml/min/1,73 m²) ist zudem davon auszugehen, dass der Endpunkt für keine Patientin bzw. keinen Patienten eine spürbare Verschlechterung der Nierenfunktion abbildet.

Grundsätzlich stellt die eGFR einen wichtigen Parameter zur Überwachung des klinischen Verlaufes sowie der Krankheitsprogression dar. Innerhalb des G-BA herrschen unterschiedliche Auffassungen darüber, ob die Nierenfunktion gemessen anhand der eGFR einen per se patientenrelevanten Endpunkt darstellt. Der Endpunkt wird daher nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Lebensqualität

SF-36

Der körperliche Summenscore (PCS) und psychische Summenscore (MCS) des Short Form-36 Health Survey (SF-36) sind für die Bewertung grundsätzlich relevant. Der pharmazeutische Unternehmer legt in seinem Dossier zu diesem patientenberichteten Endpunkt jedoch Auswertungen vor, die nicht geeignet sind (siehe Ausführungen zum Endpunkt Fatigue).

Nebenwirkungen

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

Für den Endpunkt SUE zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE)

Es trat in der relevanten Teilpopulation kein „Abbruch wegen UE“ auf.

Spezifische UE

Im Detail zeigt sich für das spezifische UE „Infektionen“, operationalisiert als Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, UEs und SUEs), bezüglich der „Infektionen (UE)“ kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen, während bezüglich der „Infektionen (SUE)“ in der relevanten Teilpopulation keine Ereignisse auftraten.

Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung liegt die doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Studie APPEAR-C3G vor, die Patientinnen und Patienten im Alter von 12 bis 60 Jahren mit Komplement-3-Glomerulopathie einschließt. Die relevante Teilpopulation bildet sich aus den erwachsenen Patientinnen und Patienten, die entweder Iptacopan oder Placebo, jeweils zusätzlich zu Mycophenolatmofetil und Kortikosteroiden, erhielten.

In der relevanten Teilpopulation der Studie traten keine Todesfälle auf.

In der Kategorie Morbidität liegen für die Endpunkte Fatigue (FACIT-Fatigue, PGI-S) und Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS) keine geeigneten Daten vor.

In der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen für den Endpunkt SF-36 (körperlicher Summenscore und psychischer Summenscore) ebenfalls keine geeigneten Daten vor.

In der Kategorie Nebenwirkungen zeigt sich bei den Gesamtraten der SUE kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es traten in der relevanten Teilpopulation zudem keine Therapieabbrüche aufgrund von UE auf.

In der Gesamtschau der Ergebnisse sind die vorgelegten Daten insgesamt nicht ausreichend, um die Ableitung eines Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu rechtfertigen. Ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des Wirkstoffes Iptacopan aufgrund der Überschreitung der 30 Mio. Euro-Umsatzgrenze. Das Arzneimittel Fabhalta wurde als Orphan Drug zugelassen. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: „FABHALTA wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit Komplement-3-Glomerulopathie (C3G) in Kombination mit einem Renin-Angiotensin-System (RAS)-Inhibitor oder bei Patienten, die intolerant gegen RAS-Inhibitoren sind oder bei denen ein RAS-Inhibitor kontraindiziert ist.“

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Mycophenolatmofetil in Kombination mit Kortikosteroiden bestimmt. Der pharmazeutische Unternehmer legt eine Teilpopulation der RCT APPEAR-C3G vor, in der Iptacopan mit Placebo, jeweils in Kombination mit Mycophenolatmofetil und Kortikosteroiden, verglichen wurde.

In der relevanten Teilpopulation traten keine Todesfälle auf.

Für die Morbiditätsendpunkte Fatigue (FACIT-Fatigue, PGI-S) und Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS) liegen keine geeigneten Daten vor. Die Ergebnisse zum Surrogatendpunkt Proteinurie werden nur ergänzend dargestellt.

Für den Lebensqualitätsendpunkt SF-36 (MCS, PCS) liegen ebenfalls keine geeigneten Daten vor.

In der Kategorie Nebenwirkungen zeigt sich bei den Gesamtraten der SUE kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. In der relevanten Teilpopulation traten zudem keine Therapieabbrüche wegen UE auf.

In der Gesamtschau der Ergebnisse sind die vorgelegten Daten insgesamt nicht ausreichend, um die Ableitung eines Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu rechtfertigen. Ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

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

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

Der G-BA berücksichtigt die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers angegebenen Patientenzahlen, die jedoch aufgrund verschiedener methodischer Aspekte mit Unsicherheiten behaftet sind. Unsicherheiten ergeben sich unter anderem aus dem Einschluss von Patientinnen und Patienten mit anderen glomerulären Erkrankungen und aus dem

unklaren Ausschluss in Höhe von über 50 % von potenziell relevanten Patientinnen und Patienten, die keinen OPS-Code für eine Nierenbiopsie aufweisen. Insgesamt wird daher die Untergrenze als unsicher bewertet, für die Obergrenze kann tendenziell von einer Unterschätzung ausgegangen werden.

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: 25. März 2026):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/fabhalta-epar-product-information_de.pdf

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.

Es wird für die Abbildung der Kosten rechnerisch für alle Arzneimittel ein Jahr angenommen. 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.

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

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.

Für die als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapieoptionen gibt es keine im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimittel. Für die Kostendarstellung der einzelnen Therapieoptionen wird auf die jeweils referenzierten Quellen abgestellt.

Es wurden die in den Fachinformationen bzw. den gekennzeichneten Publikationen empfohlenen (Tages)-Dosen als Berechnungsgrundlage herangezogen.

Kortikosteroide sind mehreren Festbetragsgruppen zugeordnet. Beispielhaft wird als Vertreter aus der Wirkstoffklasse der oralen Glukokortikoiden Prednisolon aus wirtschaftlichen Gründen dargestellt.

Erwachsene mit Komplement-3-Glomerulopathie (C3G)

Behandlungsdauer:

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				
Mycophenolatmofetil in Kombination mit Kortikosteroiden				
Mycophenolatmofetil	kontinuierlich, 1 ⁶ x oder 2 ⁷ x täglich	365,0	1	365,0
Prednison	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0

Verbrauch:

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					
Mycophenolatmofetil in Kombination mit Kortikosteroiden					
Mycophenolatmofetil	1 000 mg	1 000 mg ⁶ oder 2 000 mg ⁷	2 x 500 mg oder 4 x 500 mg	365,0	730 x 500 mg oder 1 460 x 500 mg

⁶ Rabasco C, Caverio T, Roman E et al. Effectiveness of mycophenolate mofetil in C3 glomerulonephritis. Kidney Int 2015; 88(5): 1153-1160. <https://doi.org/10.1038/ki.2015.227>.

⁷ Avasare RS, Canetta PA, Bombach AS et al. Mycophenolate Mofetil in Combination with Steroids for Treatment of C3 Glomerulopathy: A Case Series. Clin J Am Soc Nephrol 2018; 13(3): 406-413. <https://doi.org/10.2215/CJN.09080817>.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Prednison	2,5 mg – 5 mg	2,5 mg – 5 mg	0,5 ⁸ x 5 mg – 1 x 5 mg	365,0	182,5 x 5 mg – 365 x 5 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 (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Iptacopan 200 mg	168 HKP	93 519,58 €	1,77 €	5 340,33 €	88 177,48 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Mycophenolatmofetil 500 mg ⁹	250 FTA	409,94 €	1,77 €	31,53 €	376,64 €
Prednison 5 mg ⁹	100 TAB	16,74 €	1,77 €	0,43 €	14,54 €
Abkürzungen: FTA = Filmdoublets; HKP = Hartkapseln; TAB = Tabletten					

Stand Lauer-Tab: 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 Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für

⁸ Tabletten in 2 dosisgleiche Hälften teilbar

⁹ Festbetrag

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 vorliegend als zweckmäßige Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Mycophenolatmofetil in Kombination mit Kortikosteroiden bestimmt wurde, kann keine Aussage dazu getroffen werden, ob bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen. Es werden daher vorliegend keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei den oben genannten Therapieoptionen berücksichtigt.

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:

Erwachsene mit Komplement-3-Glomerulopathie (C3G)

Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Referenzen:

Fachinformation zu Iptacopan (Fabhalta); FABHALTA® 200 mg Hartkapseln; Stand: September 25

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 29. Oktober 2024 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 12. Dezember 2025 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 4 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 11. 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.

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

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	29. Oktober 2024	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	14. April 2026	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	27. April 2026	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	5. Mai 2026 19. 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

5. 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 eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 30 Millionen Euro-Grenze: Komplement-3-Glomerulopathie)

Vom 4. Juni 2026

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 4. Juni 2026 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 4. Juni 2026 (BAnz AT 03.07.2026 B7) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. **In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Iptacopan gemäß dem Beschluss vom 4. Juni 2026 nach Nummer 5 folgende Angaben eingefügt:**

Iptacopan

Beschluss vom: 4. Juni 2026

In Kraft getreten am: 4. Juni 2026

BAnz AT 13.07.2026 B2

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 31. März 2025):

FABHALTA wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit Komplement-3-Glomerulopathie (C3G) in Kombination mit einem Renin-Angiotensin-System (RAS)-Inhibitor oder bei Patienten, die intolerant gegen RAS-Inhibitoren sind oder bei denen ein RAS-Inhibitor kontraindiziert ist

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 4. Juni 2026):

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit Komplement-3-Glomerulopathie (C3G)

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Mycophenolatmofetil in Kombination mit Kortikosteroiden

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Iptacopan, allein oder in Kombination mit Renin-Angiotensin-System (RAS)-Inhibitoren, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹⁰

Erwachsene mit Komplement-3-Glomerulopathie (C3G)

¹⁰ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A25-157), sofern nicht anders indiziert.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Es traten keine Todesfälle auf.
Morbidität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

Studie **APPEAR-C3G**: randomisierte kontrollierte Studie, Iptacopan vs. Placebo (jeweils in Kombination mit Mycophenolatmofetil und Kortikosteroiden), 6-monatige vergleichende Studiendauer

Mortalität

Endpunkt	Iptacopan + MMF + GC		Placebo + MMF + GC		Iptacopan + MMF + GC vs. Placebo + MMF + GC
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert ^a
Gesamt-mortalität ^b	9	0 (0)	9	0 (0)	-

Morbidität

Endpunkt	Iptacopan + MMF + GC		Placebo + MMF + GC		Iptacopan + MMF + GC vs. Placebo + MMF + GC
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert ^a
Fatigue (FACIT-Fatigue, PGI-S)	keine geeigneten Daten ^c				
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	keine geeigneten Daten ^c				
			Iptacopan + MMF + GC	Placebo + MMF + GC	Iptacopan + MMF + GC vs. Placebo + MMF + GC
					MW-Differenz [95 %-KI] p-Wert
<i>Proteinurie – Veränderung ab Baseline in der UPCR zu Monat 6 (FAS) (ergänzend)^e</i>					
<i>N</i> <i>Baseline Mittelwert (SD)</i>			<i>9</i> <i>1,0 (0,8)</i>	<i>9</i> <i>1,0 (0,5)</i>	
<i>N</i> <i>Tag 180 Mittelwert (SD)</i> <i>Tag 180: Adjustierte mittlere Veränderung (SE)</i>			<i>9</i> <i>1,2 (0,6)</i> <i>0,2 (0,1)</i>	<i>9</i> <i>1,2 (0,5)</i> <i>0,2 (0,1)</i>	<i>-0,0 [-0,38; 0,37] 0,979</i>
<i>N</i> <i>Behandlungseffekt insgesamt: LS Mean (SE)</i>			<i>9</i> <i>-0,2 (0,2)</i>	<i>9</i> <i>0,2 (0,2)</i>	<i>-0,4 [-0,89; 0,16] 0,159</i>

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Iptacopan + MMF + GC		Placebo + MMF + GC		Iptacopan + MMF + GC vs. Placebo + MMF + GC
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert ^a
SF-36					
körperlicher Summscore (MCS)	keine geeigneten Daten ^c				
psychischer Summscore (MCS)	keine geeigneten Daten ^c				

Nebenwirkungen

Endpunkt	Iptacopan + MMF + GC		Placebo + MMF + GC		Iptacopan + MMF + GC vs. Placebo + MMF + GC
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert ^a
UEs (ergänzend dargestellt)	9	9 (100)	9	8 (88,9)	–
SUEs	9	1 (11,1)	9	1 (11,1)	1,00 [0,07; 13,64] > 0,999
Abbruch wegen UEs	9	0 (0)	9	0 (0)	–
Infektionen ^d (UE)	9	4 (44,4)	9	4 (44,4)	1,00 [0,36; 2,81] > 0,999
Infektionen ^d (SUE)	9	0 (0)	9	0 (0)	–

- a. Berechnung des IQWiG von RR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode).
- b. Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenen UEs.
- c. großer Unterschied (> 15 Prozentpunkte) zwischen den Anteilen nicht berücksichtigter Patientinnen und Patienten in der Auswertung (zur Begründung siehe Tragende Gründe)
- d. operationalisiert als Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)
- e. Daten aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

Verwendete Abkürzungen:

FACIT = Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; FAS = Full Analysis Set; GC = Glukokortikoide; KI = Konfidenzintervall; LS = Least Square; MMF = Mycophenolatmofetil; MW = Mittelwert; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT = randomisierte kontrollierte Studie; RR = relatives Risiko; SF-36 = Short Form-36 Health Survey; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SOC = Systemorganklasse; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; VAS = visuelle Analogskala

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Erwachsene mit Komplement-3-Glomerulopathie (C3G)

circa 110 – 230 Patientinnen und Patienten

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: 25. März 2026):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/fabhalta-epar-product-information_de.pdf

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.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Für die Kostendarstellung im Beschluss werden die Kosten für das erste Behandlungsjahr dargestellt.

Erwachsene mit Komplement-3-Glomerulopathie (C3G)

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Iptacopan	383 152,15 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Mycophenolatmofetil in Kombination mit Kortikosteroiden	
Mycophenolatmofetil	1 099,79 € - 2 199,58 €
Prednison	26,54 € - 53,07 €
Gesamt:	1 126,33 € - 2 252,65 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. April 2026)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

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

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

Erwachsene mit Komplement-3-Glomerulopathie (C3G)

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 4. Juni 2026 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 4. Juni 2026

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz AT 13.07.2026 B2

(<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtlicher-teil?0>)

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 12. Dezember 2025 ein Dossier zum Wirkstoff Iptacopan eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 16. März 2026 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Iptacopan (Neubewertung Orphan > 30 Mio: Komplement-3-Glomerulopathie) - Gemeinsam



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Iptacopan (Neubewertung Orphan > 30 Mio: Komplement-3-Glomerulopathie)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Iptacopan
- **Handelsname:** Fabhalta
- **Therapeutisches Gebiet:** Komplement-3-Glomerulopathie (Krankheiten des Urogenitalsystems)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Novartis Pharma GmbH
- **Orphan Drug:** ja
- **Vorgangsnummer:** 2025-12-15-D-1270

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.12.2025
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 16.03.2026
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 07.04.2026
- **Beschlussfassung:** Anfang Juni 2026
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 1 Satz 12 SGB V (Überschreitung der 30 Millionen-Euro-Umsatzgrenze).
Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers:

Modul 1

(PDF 489,81 kB)

Modul 2

(PDF 866,83 kB)

Modul 3

(PDF 1,21 MB)

Modul 4

(PDF 1,93 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 1,33 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Iptacopan (Fabhalta)

FABHALTA wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit Komplement-3-Glomerulopathie (C3G) in Kombination mit einem Renin-Angiotensin-System (RAS)-Inhibitor oder bei Patienten, die intolerant gegen RAS-Inhibitoren sind oder bei denen ein RAS-Inhibitor kontraindiziert ist.

Patientenpopulationen der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

Erwachsene mit Komplement-3-Glomerulopathie (C3G)

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Iptacopan, allein oder in Kombination mit Renin-Angiotensin-System (RAS)-Inhibitoren:

Mycophenolatmofetil in Kombination mit Kortikosteroiden

Stand der Information: Oktober 2024

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es liegt im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers die Aktualität der zweckmäßigen Vergleichstherapie spätestens zur Erstellung eines Dossiers für die Nutzenbewertung zu prüfen. Diesbezüglich kann bei Bedarf eine Beratung nach 5. Kapitel § 7 VerfO des G-BA angefordert werden. Die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 16.03.2026 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 836,66 kB)

Benennung Kombinationen – Entwurf für Stimmabgabeverfahren

(PDF 243,98 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 07.04.2026
 - Mündliche Anhörung: 27.04.2026
- Bitte melden Sie sich bis zum 20.04.2026 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word

(WORD 37,34 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **07.04.2026** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Iptacopan - 2025-12-15-D-1270*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigelegt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 27.04.2026 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 20.04.2026 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang Juni 2026). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

Verfahren vom 01.07.2024 (Verfahren abgeschlossen)

Verfahren vom 01.05.2025 (Verfahren eingestellt)

Verfahren vom 15.12.2025 (Stellungnahmeverfahren eröffnet)

Letzte Änderungen | als RSS-Feed (Tipps zur Nutzung)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 27. April 2026 um 13:45 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Iptacopan**

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte**
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹**
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens**
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Novartis Pharma GmbH	02.04.2026
Roche Pharma AG	26.03.2026
Swedish Orphan Biovitrum GmbH	01.04.2026
Novo Nordisk Pharma GmbH	02.04.2026
Deutsche Gesellschaft für Nephrologie	06.04.2026
Prof. Dr. Wiesener Uniklinik Erlangen	06.04.2026
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	07.04.2026

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Novartis Pharma GmbH						
Herr Wasmuth	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Frau Budden	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Herr Jeratsch	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Herr Melzer	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Roche Pharma AG						
Frau Dr. Ellinghausen	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Herr Dr. Schwaderer	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Swedish Orphan Biovitrum GmbH						
Herr Dr. Walter	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Herr Hohmann	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Novo Nordisk Pharma GmbH						
Frau Dr. Kuckelsberg	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Frau Wagenschieber	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Deutsche Gesellschaft für Nephrologie						
Frau Prof. Dr. Neumann-Haefelin	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein

Frau Prof. Dr. Gäckler	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
Prof. Dr. Wiesener, Uniklinik Erlangen						
Herr Prof. Dr. Wiesener	Nein	Ja	Ja	Nein	Ja	Nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Herr Bussilliat	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH

Datum	01. April 2026
Stellungnahme zu	Iptacopan/Fabhalta® (D-1270)
Stellungnahme von	Novartis Pharma GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Bedeutung von Iptacopan in der Versorgung Iptacopan ist seit dem 31.03.2025 zur Behandlung der Komplement-3-Glomerulopathie (C3G) zugelassen und ist damit das erste Arzneimittel, dessen Wirkmechanismus speziell für die Therapie dieser seltenen Erkrankung entwickelt wurde. Seit dem 16.01.2026 steht mit Pegcetacoplan als Infusionslösung eine weitere Behandlungsoption für die betroffenen Patienten zur Verfügung. Die zugrundeliegende Ursache der C3G ist eine Überaktivierung des alternativen Signalwegs des Komplementsystems (1). Während Pegcetacoplan die C3-Aktivierung sowohl im alternativen als auch im klassischen und Lectin-Signalweg inhibiert, bleibt Iptacopan die bisher einzige zugelassene Therapie, die spezifisch in den alternativen Signalweg eingreift und somit die Krankheitsursache der C3G adressiert. Die C3G ist eine progrediente Erkrankung. Unbehandelte oder unzureichend behandelte Patienten erleiden eine fortschreitende deterministische Zerstörung der Nieren. Ab Diagnose ist die Entwicklung der Erkrankung, ein Progress bis zur Notwendigkeit von Dialyse aufgrund von Nierenversagen, für diese Patienten absehbar und unabwendbar. Bis zur Zulassung von Iptacopan gab es keine ursächlichen Behandlungsmöglichkeiten, um diesen Progress aufzuhalten. Es bestanden lediglich symptomatische Behandlungsoptionen, wie beispielweise Mycophenolatmofetil in Kombination mit Kortikosteroiden. Diese werden im vorliegenden Anwendungsgebiet <i>off-label</i> eingesetzt, d. h. ihre Wirksamkeit und Sicherheit wurden im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht explizit	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
nachgewiesen. Dies gilt es zu beachten, wenn es um die Versorgung von Patienten mit C3G geht. Zudem liegt Iptacopan als Hartkapsel vor, ist also für die Patienten angenehm, einfach und flexibel anzuwenden. Iptacopan hat in einer randomisierten kontrollierten Studie seine Wirksamkeit und Sicherheit in dieser Patientenpopulation gezeigt. Außer Iptacopan stehen keine anderen zugelassenen spezifisch die Krankheitsursache adressierenden Therapien zur oralen Applikation für die C3G zur Verfügung. Deswegen und aufgrund der vorliegenden Evidenz in diesem Anwendungsgebiet stellt Iptacopan in der Versorgung der C3G-Patienten eine <i>relevante Therapieoption</i> dar.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.5, Zeile 19 und S. II.21, Zeile 1ff.	Anmerkung: Das IQWiG gibt bezüglich der Fragestellung der Nutzenbewertung von Iptacopan an, der pU folge in seinem Dossier der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) des G-BA (Mycophenolatmofetil [MMF] in Kombination mit Kortikosteroiden). Im Abschnitt zu den Kosten der zVT erwähnt das IQWiG jedoch, dass auch Kosten zu Pegcetacoplan dargestellt würden, diese würden jedoch im Weiteren nicht bewertet, da sie gemäß IQWiG nicht „Bestandteil der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie“ seien. Aus Sicht der Novartis Pharma GmbH (im Folgenden Novartis) kann einzig Pegcetacoplan die zVT im vorliegenden Anwendungsgebiet darstellen. Seit dem Beratungsgespräch aus dem Jahr 2024, in dem der G-BA MMF in Kombination mit Kortikosteroiden als zVT festgelegt hat, hat Pegcetacoplan (Aspaveli®) als weiteres Arzneimittel zur Behandlung der C3G am 16.01.2026 die Zulassung durch die Europäische Kommission erhalten. Da Pegcetacoplan im Gegensatz zu MMF in Kombination mit Kortikosteroiden somit eine Zulassung für das Anwendungsgebiet C3G aufweist, ist Novartis der Ansicht, dass Pegcetacoplan MMF in Kombination mit Kortikosteroiden als zVT ablöst. Für das vorliegende Dossier wurde	Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt: <u>Erwachsene mit Komplement-3-Glomerulopathie (C3G)</u> Zweckmäßige Vergleichstherapie für Iptacopan, allein oder in Kombination mit Renin-Angiotensin-System (RAS)-Inhibitoren: - Mycophenolatmofetil in Kombination mit Kortikosteroiden <u>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 Verfo und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:</u> zu 1. Neben Iptacopan ist im vorliegenden Anwendungsgebiet Pegcetacoplan zugelassen. Allgemein für die Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz sind Dapagliflozin und Empagliflozin zugelassen. zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung ist in dem Anwendungsgebiet nicht angezeigt. Es wird davon ausgegangen, dass bei Patientinnen und Patienten im geplanten Anwendungsgebiet eine Verlangsamung der Krankheitsprogression angestrebt wird, sodass eine Nierenersatztherapie in Form von Dialyse oder

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	in erster Linie davon ausgegangen, dass Pegcetacoplan die neue zVT für Iptacopan im Anwendungsgebiet C3G darstellt. Deswegen wurden auch die Kosten für die zVT Pegcetacoplan entsprechend hergeleitet. Aktuell liegt keine Evidenz für einen direkten Vergleich von Iptacopan mit der zVT Pegcetacoplan im vorliegenden Anwendungsgebiet vor. Ausschließlich für den Fall, dass der G-BA nicht mit dieser Einschätzung übereinstimmt, wurde die ursprüngliche zVT „Mycophenolatmofetil in Kombination mit Kortikosteroiden“ zusätzlich zu Pegcetacoplan im vorliegenden Dossier dargestellt. Vorgeschlagene Änderung: Nach Auffassung von Novartis lautet die zVT im vorliegenden Anwendungsgebiet wie folgt: <u>Erwachsene mit Komplement-3-Glomerulopathie (C3G)</u> Zweckmäßige Vergleichstherapie für Iptacopan, allein oder in Kombination mit Renin-Angiotensin-System (RAS)-Inhibitoren: - Pegcetacoplan Begründung zur Herleitung der zVT anhand der Kriterien des G-BA:	Transplantation für die Patientinnen und Patienten noch nicht umfasst ist. zu 3. Im hier zu betrachtenden Anwendungsgebiet liegen keine Beschlüsse des G-BA vor. 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 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt. Gemäß der S3-Leitlinie Glomerulonephritiden sollte zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer C3G neben einer supportiven nephroprotektiven Basistherapie eine immunsuppressive Therapie mit Mycophenolatmofetil in Kombination mit Kortikosteroiden eingesetzt werden. Die Empfehlung für die immunsuppressive Therapie basiert auf

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben. Pegcetacoplan stellt neben Iptacopan das einzige zugelassene Arzneimittel zur Behandlung der C3G dar (2). Weder MMF in der Kombination mit Kortikosteroiden noch beide Komponenten einzeln sind zur Behandlung der C3G zugelassen.	Evidenz aus retrospektiven Kohortenstudien^{11,12,13,14}. Weder der Wirkstoff Mycophenolatmofetil noch Kortikosteroide sind jedoch für die vorliegende Therapiesituation der C3G zugelassen. Dementsprechend stellt der Einsatz von Mycophenolatmofetil in Kombination mit Kortikosteroiden eine zulassungsüberschreitende Anwendung dar. Darüber hinaus ist der Wirkstoff Pegcetacoplan zur Behandlung von erwachsenen und jugendlichen Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren mit C3G oder primärer immunkomplexvermittelter membranoproliferativer Glomerulonephritis (IC-MPGN) in Kombination mit einem

¹¹ Rabasco C, Caverio T, Roman E, et al. Effectiveness of mycophenolate mofetil in C3 glomerulonephritis. *Kidney Int.* 2015;88:1153–1160

¹² Avasare RS, Canetta PA, Bomback AS, et al. Mycophenolate mofetil in combination with steroids for treatment of C3 glomerulopathy: a case series. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018;13:406–413

¹³ Ravindran A, Fervenza FC, Smith RJH, et al. C3 glomerulopathy: ten years' experience at Mayo Clinic. *Mayo Clin Proc.* 2018;93:991–1008

¹⁴ Bomback AS, Santoriello D, Avasare RS, et al. C3 glomerulonephritis and dense deposit disease share a similar disease course in a large United States cohort of patients with C3 glomerulopathy. *Kidney Int.* 2018;93: 977–985.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein. Zur Behandlung der C3G kommen gemäß Leitlinie keine nichtmedikamentösen Behandlungen in Betracht (3). 3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist. Bisher wurden für die Indikation C3G noch keine Beschlüsse des G-BA zum patientenrelevanten Nutzen von Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentösen Behandlungen veröffentlicht. 4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören. MMF in Kombination mit Kortikosteroiden ist nicht für die Behandlung der C3G zugelassen, es gibt zudem keine Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit in dieser Indikation. Beide Komponenten der zVT stellen lediglich eine unspezifische Behandlung der C3G dar, da weder MMF noch Kortikosteroide auf	Renin-Angiotensin-System (RAS)-Hemmer, es sei denn, die Behandlung mit einem RAS-Hemmer wird nicht vertragen oder ist kontraindiziert, zugelassen. Bei dem Wirkstoff Pegcetacoplan handelt es sich um eine neue Behandlungsoption im vorliegenden Anwendungsgebiet. Der Wirkstoff wurde erst vor Kurzem zugelassen (Zulassung am 15. Januar 2026). Da der Beschluss des G-BA über die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für den zugelassenen Wirkstoff Pegcetacoplan in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet noch aussteht, fehlt es derzeit an einer tragfähigen Entscheidungsgrundlage, um eine strukturierte, evidenzbasierte Bewertung des neu zugelassenen Wirkstoffs auch im Verhältnis zu den im Anwendungsgebiet den Therapiestandard bildenden Wirkstoffen vornehmen zu können. Vor diesem Hintergrund konnte der Wirkstoff Pegcetacoplan in Bezug auf die gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV vorzunehmende Feststellung zum Therapiestandard im zu bewertenden Anwendungsgebiet noch keine Berücksichtigung finden. Entsprechend des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse ist in der Gesamtschau festzustellen, dass die zulassungsüberschreitende Anwendung von Mycophenolatmofetil in Kombination mit

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	die Überaktivierung des alternativen Signalwegs als Krankheitsursache abzielen, sondern auf eine generalisierte Immunsuppression. Die Empfehlung zur Anwendung von Immunsuppression basiert rein auf Expertenmeinung. Diese gründet sich auf vier retrospektiven Kohortenstudien und Extrapolation von Daten aus anderen, nicht verwandten Glomerulonephritiden (4). In anderen Anwendungsgebieten wurden zudem massive Nebenwirkungen bei Langzeitbehandlung mit MMF und Kortikosteroiden nachgewiesen: Die Nebenwirkungen von MMF umfassen Malignome und lymphoproliferative Erkrankungen, Infektionen, hämatologische Toxizität, gastrotintestinale Komplikationen und embryofetale Toxizität (5). Eine retrospektive Kohortenstudie an 32 Patienten mit IgA-Nephropathie berichtet zudem das Auftreten schwerer Pneumonien nach ca. dreimonatiger Behandlung mit MMF (6). Die KDIGO-Leitlinien betonen, dass chronische Glukokortikoid-Therapie bei Glomerulonephritiden mit physischen Veränderungen (Gewichtszunahme, Akne, Muskelatrophie) und metabolischen Komplikationen (Hyperglykämie, Hypertonie, Hyperlipidämie, Knochenverlust, Magenulzera) assoziiert ist (4). Die neueste KDIGO-Leitlinie zur IgA-Nephropathie aus dem Jahr 2025 weist explizit auf metabolische, kosmetische und neuropsychiatrische Komplikationen systemischer Glukokortikoide hin und empfiehlt eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung, insbesondere wenn alternative Therapien verfügbar sind (7).	Kortikosteroiden für Patientinnen und Patienten mit C3G als Therapiestandard gilt. Für Patientinnen und Patienten mit C3G ist die zulassungsüberschreitende Anwendung von Mycophenolatmofetil in Kombination mit Kortikosteroiden somit dem zugelassenen Wirkstoff Pegcetacoplan regelhaft vorzuziehen (§ 6 Absatz 2 Satz 3 Nummer 2 AM-NutzenV). Daher ist es sachgerecht, den zulassungsüberschreitenden Einsatz von Mycophenolatmofetil in Kombination mit Kortikosteroiden als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen. In der Gesamtschau wird daher für Erwachsene mit C3G eine immunsuppressive Therapie mit Mycophenolatmofetil in Kombination mit Kortikosteroiden als zweckmäßig erachtet. <i>Supportive nephroprotektive Basistherapie</i> Gemäß der S3-Leitlinie sollen bei C3G ACE-Hemmer oder AT1-Antagonisten als supportive Basistherapie zur Nephroprotektion und zur Kontrolle des Blutdrucks eingesetzt werden. Es ist davon auszugehen, dass der überwiegende Anteil der Patientinnen und Patienten mit C3G eine Hypertonie aufweist. Für Patientinnen und Patienten, die weder eine Hypertonie noch einen Diabetes mellitus aufweisen, sind weder ACE-Hemmer noch AT1-

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die Zulassung von Pegcetacoplan zur Behandlung der C3G durch die EMA basiert auf der VALIANT-Studie. Sie stellt neben der RCT APPEAR-C3G, in welcher Iptacopan im Vergleich zu Placebo untersucht wurde, erst die zweite RCT der Phase III in der Indikation C3G dar. Durch die VALIANT-Studie steht somit hochwertige, direkt vergleichende Evidenz für Pegcetacoplan im Vergleich zu Placebo zur Verfügung. Die Analyse des primären Endpunkts zu Woche 26 ergab einen statistisch signifikanten Vorteil von Pegcetacoplan bei der Reduktion der Proteinurie gegenüber Placebo. Die Ergebnisse der VALIANT-Studie (8) zeigten, dass Pegcetacoplan ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis aufweist, was zur Zulassung durch die EMA in dieser Indikation führte. Nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse stellt somit Pegcetacoplan die zweckmäßige Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet der C3G dar.	Antagonisten zur Behandlung der Nierenerkrankung zugelassen. Dennoch wird gemäß der S3-Leitlinie für alle Patientinnen und Patienten mit einer Glomerulonephritis und Proteinurie eine starke Empfehlung für die Behandlung mit einem ACE-Hemmer oder AT1-Antagonisten ausgesprochen. Dapagliflozin und Empagliflozin sind allgemein für die Behandlung von Erwachsenen mit chronischer Niereninsuffizienz zugelassen und werden im vorliegenden Anwendungsgebiet im Rahmen einer supportiven Basistherapie zusätzlich zu einer RAS-Inhibition eingesetzt. Der Einsatz von ACE-Hemmern und AT1-Antagonisten ist auch bei jenen Patientinnen und Patienten mit C3G medizinisch notwendig, die keine Hypertonie oder einen Diabetes mellitus aufweisen. Beide Therapieoptionen sind bei diesem Patientenkollektiv nicht zugelassen. Gemäß der vorliegenden Evidenz werden ACE-Hemmer und AT1-Antagonisten in Kombination mit einem SGLT2-Inhibitor nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard in der Versorgungssituation angesehen und sind der alleinigen Anwendung der zugelassenen SGLT2-Inhibitoren regelhaft vorzuziehen. Es ist daher gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 Nummer 3 AM-NutzenV sachgerecht, für

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		dieses Patientenkollektiv den zulassungsüberschreitenden Einsatz von ACE-Hemmern und AT1-Antagonisten als Teil einer supportiven Basistherapie im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu bestimmen. Folglich wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten in beiden Behandlungsarmen eine supportive Basistherapie zur Nephroprotektion und zur Kontrolle des Blutdrucks mit der maximal verträglichen Dosis von ACE-Hemmern/ AT1-Antagonisten in Kombination mit einem SGLT2-Inhibitor erhalten. 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.
S. I.7, Zeilen 27f. (a) und 28ff. (b)	Anmerkung: Das IQWiG merkt an, a) dass im vorliegenden Dossier Angaben zur Dosierung von MMF und Kortikosteroiden (KS) in der Studie APPEAR-C3G fehlen und	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																																													
UND S. I.19, Zeilen 14f. (a) und 21f. (b)	b) dass nicht klar werde, ob bei den Patienten bezüglich der Dosierung der immunsuppressiven Hintergrundtherapie ein „weiterer Anpassungsbedarf“ bestand. Zur Beantwortung dieser offenen Punkte hat Novartis die folgenden Informationen für die 18 Patienten der bewertungsrelevanten Subpopulation aus den Studiendaten analysiert: a) Die Baseline-Dosis der KS- und MMF-Therapie ist pro Arzneimittel in Tabelle 1 dargestellt. <i>Tabelle 1: Baseline-Dosis (mg pro Tag) der Kortikosteroid- und MMF-Therapien</i> <table><thead><tr><th></th><th>n</th><th>median</th><th>mean</th><th>sd</th><th>min</th><th>max</th></tr></thead><tbody><tr><td colspan="7">CORTICOSTEROID</td></tr><tr><td>Meprednisone</td><td>1</td><td>4</td><td>4</td><td>-</td><td>4</td><td>4</td></tr><tr><td>Methylprednisolone</td><td>1</td><td>2</td><td>2</td><td>-</td><td>2</td><td>2</td></tr><tr><td>Prednisolone</td><td>7</td><td>5</td><td>4,64</td><td>1,7</td><td>2,5</td><td>7,5</td></tr><tr><td>Prednisone</td><td>7</td><td>5</td><td>5</td><td>1,4</td><td>2,5</td><td>7,5</td></tr><tr><td>Prednisone acetate</td><td>2</td><td>6,25</td><td>6,25</td><td>1,8</td><td>5</td><td>7,5</td></tr><tr><td colspan="7">IMMUNOSUPPRESSANTS</td></tr><tr><td>Mycophenolate mofetil</td><td>16</td><td>2000</td><td>1593,75</td><td>523,4</td><td>500</td><td>2000</td></tr><tr><td>Mycophenolate sodium</td><td>1</td><td>1440</td><td>1440</td><td>-</td><td>1440</td><td>1440</td></tr><tr><td>Mycophenolic acid</td><td>1</td><td>540</td><td>540</td><td>-</td><td>540</td><td>540</td></tr></tbody></table>		n	median	mean	sd	min	max	CORTICOSTEROID							Meprednisone	1	4	4	-	4	4	Methylprednisolone	1	2	2	-	2	2	Prednisolone	7	5	4,64	1,7	2,5	7,5	Prednisone	7	5	5	1,4	2,5	7,5	Prednisone acetate	2	6,25	6,25	1,8	5	7,5	IMMUNOSUPPRESSANTS							Mycophenolate mofetil	16	2000	1593,75	523,4	500	2000	Mycophenolate sodium	1	1440	1440	-	1440	1440	Mycophenolic acid	1	540	540	-	540	540	
	n	median	mean	sd	min	max																																																																									
CORTICOSTEROID																																																																															
Meprednisone	1	4	4	-	4	4																																																																									
Methylprednisolone	1	2	2	-	2	2																																																																									
Prednisolone	7	5	4,64	1,7	2,5	7,5																																																																									
Prednisone	7	5	5	1,4	2,5	7,5																																																																									
Prednisone acetate	2	6,25	6,25	1,8	5	7,5																																																																									
IMMUNOSUPPRESSANTS																																																																															
Mycophenolate mofetil	16	2000	1593,75	523,4	500	2000																																																																									
Mycophenolate sodium	1	1440	1440	-	1440	1440																																																																									
Mycophenolic acid	1	540	540	-	540	540																																																																									

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																								
	b) Von den 18 Patienten der bewertungsrelevanten Subpopulation der Studie APPEAR-C3G hatten elf Patienten mindestens eine Änderung der KS-Therapie oder der MMF-Therapie. Details zur Therapieanpassung sind der nachfolgenden Tabelle zu entnehmen. <i>Tabelle 2: Anpassung der Kortikosteroid- oder MMF-Therapien</i> <table><tr><th>Anpassung der Hintergrundtherapie</th><th>Anzahl der Patienten</th></tr><tr><td>Anpassung der Hintergrundtherapie insgesamt</td><td>11</td></tr><tr><td>Anpassung nur der KS-Therapie</td><td>3</td></tr><tr><td>Anpassung nur der MMF-Therapie</td><td>2</td></tr><tr><td>Anpassung der KS- UND der MMR-Therapie</td><td>6</td></tr><tr><td>Anpassung der Hintergrundtherapie nach Baseline</td><td>5</td></tr><tr><td>Änderung nur der KS-Dosis</td><td>2</td></tr><tr><td>Änderung nur der MMF-Dosis</td><td>3</td></tr><tr><td>Änderung der KS- UND der MMF-Dosis</td><td>1</td></tr><tr><td>Änderung nur der KS-Dosisfrequenz</td><td>1</td></tr><tr><td>Änderung nur der MMF-Dosisfrequenz</td><td>1</td></tr><tr><td>Änderung der KS- UND der MMF-Dosisfrequenz (ggf. auch der Dosis)</td><td>2</td></tr></table>	Anpassung der Hintergrundtherapie	Anzahl der Patienten	Anpassung der Hintergrundtherapie insgesamt	11	Anpassung nur der KS-Therapie	3	Anpassung nur der MMF-Therapie	2	Anpassung der KS- UND der MMR-Therapie	6	Anpassung der Hintergrundtherapie nach Baseline	5	Änderung nur der KS-Dosis	2	Änderung nur der MMF-Dosis	3	Änderung der KS- UND der MMF-Dosis	1	Änderung nur der KS-Dosisfrequenz	1	Änderung nur der MMF-Dosisfrequenz	1	Änderung der KS- UND der MMF-Dosisfrequenz (ggf. auch der Dosis)	2	
Anpassung der Hintergrundtherapie	Anzahl der Patienten																									
Anpassung der Hintergrundtherapie insgesamt	11																									
Anpassung nur der KS-Therapie	3																									
Anpassung nur der MMF-Therapie	2																									
Anpassung der KS- UND der MMR-Therapie	6																									
Anpassung der Hintergrundtherapie nach Baseline	5																									
Änderung nur der KS-Dosis	2																									
Änderung nur der MMF-Dosis	3																									
Änderung der KS- UND der MMF-Dosis	1																									
Änderung nur der KS-Dosisfrequenz	1																									
Änderung nur der MMF-Dosisfrequenz	1																									
Änderung der KS- UND der MMF-Dosisfrequenz (ggf. auch der Dosis)	2																									

Wechsel der KS-Therapie	2
Therapieabbruch KS nach Baseline	1
Therapieabbruch MMF nach Baseline	1

Zudem konnten Anpassungen in der Dosierung vor Studienbeginn vorgenommen werden. Es ist somit davon auszugehen, dass jeder Patient individuell optimal eingestellt wurde: Da MMF und KS bei der Behandlung der C3G *off-label* eingesetzt werden, gibt es keine durch eine Fachinformation festgelegte richtige Dosis. Die optimale Dosierung ist die Dosis, bei der der behandelnde Arzt die Hoffnung hat, der Verschlechterung der Nierenfunktion entgegenwirken zu können und die schwersten Nebenwirkungen möglichst zu vermeiden. Diese Abwägung haben die Ärzte vor Einschluss in die Studie vorgenommen und die Patienten entsprechend behandelt. Da der Einsatz von MMF und KS als Hintergrundtherapie in der Studie erlaubt war, geht Novartis davon aus, dass diejenigen Patienten, die nach Einschätzung ihres Arztes davon profitieren könnten, auch eine individuell optimale Dosis bekommen haben.

Anpassungen waren möglich und wurden – wie oben schon dargestellt – auch durchgeführt. Gründe dafür können z. B. das Auftreten von UE sein. Dahinter können sich z. B. Unverträglichkeiten, mangelnde Wirksamkeit, aber auch rapide Verschlechterung der C3G verbergen.

Eine kurzfristige Anpassung der Dosis (≤ 7 Tage) hatte keinerlei Konsequenzen für den individuellen Patienten im weiteren Studienverlauf. Auch dauerhafte Anpassungen hätten weder zum Studienausschluss oder Abbruch der Studien- oder Begleitmedikation geführt. Diese wären lediglich als „intercurrent events“ in der Datenanalyse für den CSR berücksichtigt worden, nicht jedoch für die AMNOG-Analysen im Rahmen des vorliegenden Dossiers.

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Vorgeschlagene Änderung: Anpassungen der Dosis der MMF- und KS-Therapie waren möglich und wurden bei elf von 18 Patienten auch vorgenommen. Daraus entstanden für die individuell betroffenen Patienten keine Konsequenzen in Bezug auf die Studienteilnahme. Novartis geht daher davon aus, dass die Patienten mit MMF und KS in einer individuell optimalen Dosis über den gesamten Studienzeitraum behandelt wurden.	
S. II.16, Zeilen 4ff. und S II.17, Zeilen 27ff. und S. II.18, Zeilen 6ff.	Anmerkung: Zur Berechnung der Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation merkt das IQWiG Folgendes an: „Im Abgleich mit der jeweiligen Herleitung über Analysepopulation 2 und 3 ist diejenige über Analysepopulation 1 am ehesten geeignet zur Ermittlung der GKV-Zielpopulation.“ Gleichzeitig schreibt das Institut zur Herleitung der Analysepopulation 1, es sei nicht auszuschließen, dass „mit den herangezogenen 14 ICD-10-GM-Codes zusätzlich Patientinnen und Patienten mit anderen glomerulären Erkrankungen aufgegriffen wurden, die keine MPGN darstellen. Auch mit den nachfolgenden Selektionsschritten 2a bis 4a wird eine Abgrenzung dieser Patientengruppe zu den Patientinnen und Patienten mit MPGN nicht erreicht, da diese Schritte, wie z. B. die Auswahl der Arzneimittel, dafür zu unspezifisch sind.“	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Das IQWiG beschreibt hier eine mögliche Überschätzung der Patientenzahlen aus Analysepopulation 1 durch das Aufgreifen von anderen glomerulären Erkrankungen. Um dieser Überschätzung zu begegnen hat Novartis Analysepopulation 2 hergeleitet, die nur auf C3G-spezifischen Codes basiert. Analysepopulation 2: Hier wurden über den entsprechenden ICD-10-Code ausschließlich Patienten mit <i>dense deposit disease</i> (DDD), einer der beiden Subformen der C3G, selektiert. Damit wurde sichergestellt, dass keine anderen glomerulären Erkrankungen aufgegriffen wurden. Die Hochrechnung auf die gesamte C3G-Population erfolgte schließlich anhand von Marktforschungsdaten. Daher liefert Ansatz 2 wichtige Informationen über die mögliche Größe der Zahl der Patienten im Anwendungsgebiet. Das IQWiG kritisiert, dass die Zahl der Patienten in der Analysepopulation 2 nicht ausreiche, um verlässliche Informationen abzuleiten. Es ist richtig, dass für die Anteile der Patienten mit Behandlung, Dialyse und Biopsie keine Informationen aus diesem Ansatz ableitbar waren. Dies stellt jedoch nicht die Bedeutung der Informationen aus diesem Ansatz für die Größe der Population in Frage. Der gewählte Ansatz zeigt, wie groß Analysepopulation 2 maximal sein kann. Dass diese Zahl trotzdem niedriger liegt als bei Analysepopulation 1, ist für die Darstellung der Unsicherheit als Spanne maßgeblich. Unter Berücksichtigung dieser Ergebnisse wird	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	ein systematischer Fehler durch Einbeziehung zu vieler Patienten ohne C3G vermieden. Analysepopulation 3 wählt einen gesonderten Ansatz, um die Ergebnisse der anderen Ansätze möglichst unabhängig zu prüfen. Die Annäherung an die Zielpopulation über die Therapie mit Komplementinhibitoren (Eculizumab, Ravulizumab, Pegcetacoplan, Avacopan) ist methodisch weniger robust als die anderen 2 Ansätze, wie auch das IQWiG schreibt: „Die Herleitung der Zielpopulation erscheint somit einerseits zu unspezifisch durch die breite Wahl der Diagnose-Codes und andererseits durch die eng eingegrenzte Wirkstoffauswahl zu einschränkend für eine verlässliche Ermittlung der Zielpopulation“. Diese Herangehensweise hat jedoch den Vorteil, dass sie von der Herleitung der anderen beiden Analysepopulationen unabhängig ist. Trotzdem ergibt sich eine Populationsgröße, die in der Größenordnung zwischen den Analysepopulationen 1 und 2 liegt und somit nahelegt, dass sich die tatsächliche Anzahl an Patienten in der GKV-Zielpopulation im angegebenen Rahmen von 112 bis 230 Patienten bewegt. Ansatz 3 kann somit als eine Form der Validierung der ersten beiden Ansätze gesehen werden und sollte nach Ansicht von Novartis auch so interpretiert werden.	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Vorgeschlagene Änderung: Ausgewogene Berücksichtigung der jeweiligen Vorzüge und Unsicherheiten aller drei Ansätze zur Herleitung der Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation.	

Literaturverzeichnis

1. Heidenreich K, Goel D, Priyamvada PS, Kulkarni S, Chakurkar V, Khullar D, et al. C3 glomerulopathy: a kidney disease mediated by alternative pathway deregulation. *Front Nephrol*. 2024;4:1460146. Epub 20241029.
2. Swedish Orphan Biovitrum AB. Fachinformation Aspaveli 1 080 mg Infusionslösung (Stand: 01/2026). 2026.
3. Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN). S3-Leitlinie: "Diagnose und Therapie von Glomerulonephritiden (S3-GN)". Auflage/Version Datum: März 2025, V01. Verfügbar unter: Link zu der Leitlinie bei der AWMF <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/090-003>. 2025.
4. Kidney Disease Improving Global Outcomes. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int*. 2021;100(4S):S1-S276.
5. Roche Pharma AG. Fachinformation CellCept 500 mg Filmtabletten (Stand 02/2026). 2026.
6. Lv J, Zhang H, Cui Z, Su T, Zhang Y, Wang H. Delayed severe pneumonia in mycophenolate mofetil-treated patients with IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23(9):2868-72. Epub 20080507.
7. Kidney Disease Improving Global Outcomes. KDIGO 2025 Clinical Practice Guideline for the Management of Immunoglobulin A Nephropathy (IgAN) and Immunoglobulin A Vasculitis (IgAV). *Kidney Int*. 2025;108(4S):S1-S71.
8. Fakhouri F, Bombach AS, Ariceta G, Delmas Y, Dixon BP, Gale DP, et al. Trial of Pegcetacoplan in C3 Glomerulopathy and Immune-Complex MPGN. *N Engl J Med*. 2025;393(22):2210-20.

5.2 Stellungnahme der Roche Pharma AG

Datum	<< 20.03.2026 >>
Stellungnahme zu	<< Iptacopan >>
Stellungnahme von	<< Roche Pharma AG >>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Disclaimer: Aus Gründen der besseren Lesbarkeit der Texte wird bei Personenbezeichnungen und personenbezogenen Hauptwörtern das generische Maskulinum verwendet. Entsprechende Begriffe meinen im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich alle Geschlechter (männlich, weiblich, divers). Am 16. März 2026 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die Nutzenbewertung für den Wirkstoff Iptacopan (Fabhalta®) gemäß § 35a SGB V durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) veröffentlicht (1). Das hier bewertete Arzneimittel des pharmazeutischen Unternehmers (pU) Novartis Pharma GmbH wurde in der Europäischen Union am 16. Mai 2025 mit folgendem Anwendungsgebiet (AWG) zugelassen: „FABHALTA wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit Komplement-3-Glomerulopathie (C3G) in Kombination mit einem Renin-Angiotensin-System (RAS)-Inhibitor oder bei Patienten, die intolerant gegen RAS-Inhibitoren sind oder bei denen ein RAS-Inhibitor kontraindiziert ist (siehe Abschnitt 5.1).“ (2) Die Roche Pharma AG (im Weiteren Roche) entwickelt Arzneimittel im Bereich der Nephrologie/Nephropathien und nimmt im Rahmen der Nutzenbewertung von Iptacopan Stellung. Anmerkung:	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Das IQWiG kommt in seiner Bewertung zu dem Schluss, dass für Iptacopan im vorliegenden AWG kein Zusatznutzen belegt ist. Diese Einschätzung basiert unter anderem darauf, dass die Proteinurie-Reduktion (UPCR) lediglich als Laborparameter ohne unmittelbare Patientenrelevanz eingestuft wird. Zudem wird die 6-monatige Studiendauer der Zulassungsstudie APPEAR-C3G als unzureichend für die Abbildung klinischer Endpunkte kritisiert. Position Roche: Patientenrelevanz der Proteinurie gemäß nationaler S3-Leitlinie Die Senkung der Proteinurie stellt den zentralen Pfeiler der nephroprotektiven Therapie dar. Gemäß der neuen S3-Leitlinie „Diagnose und Therapie von Glomerulonephritiden“ (Registernummer 090-003, Stand 2025) ist die Reduktion der Eiweißausscheidung das primäre Ziel, um das Fortschreiten zum terminalen Nierenversagen zu verhindern (3). Die Leitlinie definiert hierfür klare Zielwerte (Reduktion der Proteinurie auf < 0,5g/d bzw. des Protein-Kreatinin-Quotienten im Spontanurin < 0,4g/g), um eine langfristige Verbesserung der renalen Prognose zu erreichen. Eine Einordnung der Proteinurie als reiner „Laborwert“ durch das IQWiG steht somit im direkten Widerspruch zum aktuellen deutschen Therapiestandard, der die Proteinurienesenkung als klinisch entscheidenden Erfolg für den Patienten definiert. Internationaler Konsens zur Validität von Surrogatparametern (KDIGO) Auch auf internationaler Ebene unterstreicht die KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases, dass die Proteinurie einer der stärksten Prädiktoren für das Langzeitergebnis der Nierenfunktion darstellt (4). Unabhängig von der Art der Intervention war eine Reduktion der Proteinurie in	<i>Proteinurie (UPCR)</i> Der pharmazeutische Unternehmer legt für den Endpunkt Proteinurie (UPCR, basierend auf 24-Stunden-Sammelurin) mehrere Operationalisierungen, unter anderem die Veränderung des UPCR gegenüber Baseline, vor. Der Endpunkt stellt einen Laborparameter ohne direkten Symptombefund dar. Innerhalb des G-BA herrschen unterschiedliche Auffassungen darüber, ob die Proteinurie einen per se patientenrelevanten Endpunkt darstellt. Die Proteinurie stellt – wie auch im Stellungnahmeverfahren adressiert wurde - einen relevanten Parameter zur Therapiesteuerung im vorliegenden Anwendungsgebiet dar. Der pharmazeutische Unternehmer hat im Dossier keine Surrogatvalidierung vorgelegt. Er erwähnt in seinem Dossier auch keine Publikationen, die Validierungsstudien auf Basis von RCTs im Sinne einer Korrelationsanalyse zwischen einem Behandlungseffekt auf den Surrogatendpunkt und einem Behandlungseffekt auf einen patientenrelevanten Endpunkt darstellen. Stattdessen erwähnt er eine Publikation und einen Tagungsbeitrag, die auf Kohortenstudien beruhen. Es liegt jedoch keine fokussierte Recherche vor, welche die Vollständigkeit der Datengrundlage hinreichend sicherstellt. Auf Basis der vorliegenden Informationen ist daher keine Bewertung der Proteinurie als Surrogatendpunkt möglich. Der Endpunkt Proteinurie wird daher nur ergänzend dargestellt.

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Beobachtungsstudien ebenfalls mit einem verbesserten Nierenergebnis assoziiert. Eine aktuelle Analyse von Daten aus randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) bestätigt beispielsweise einen Zusammenhang zwischen den Behandlungseffekten auf die Proteinurie und den Behandlungseffekten auf das Nierenüberleben (zusammengesetzt aus der Zeit bis zur Verdopplung des Serumkreatinins, dem Eintritt einer terminalen Niereninsuffizienz oder dem Tod) (5). Ein aktueller Expertenkonsens (Delphi Consensus) mit deutscher Beteiligung befasste sich mit dem Thema Surrogat Endpunkten u.a. in der C3 Glomerulopathie (6). Zu den wichtigsten Konsenspunkten gehörten: (i) Die Reduktion der Proteinurie erhält die langfristige Nierenfunktion und ist ein Behandlungsziel; (ii) die longitudinale Überwachung der Proteinurie zusammen mit anderen Markern ist wertvoll für die Steuerung der Behandlung; (iii) eine Reduktion der Proteinurie um $\geq 50\%$ über 6 Monate deutet auf einen bedeutsamen therapeutischen Nutzen hin; und (iv) eine Proteinurie $< 1 \text{ g/d}$ ist mit besseren Behandlungsergebnissen verbunden (6). Darin bestätigt sich eindeutig die Therapie- und Patientenrelevanz des Endpunktes der Proteinurie, da er langfristig zu einem Erhalt der Nierenfunktion führt. Da die C3G eine chronisch-progressive Erkrankung mit oft jahrelangem Verlauf ist, ist der Nachweis „harter“ Endpunkte (wie Dialysepflichtigkeit) innerhalb kurzer Studienzeiträume methodisch kaum möglich. Die Forderung des IQWiG nach längeren Beobachtungszeiten bei gleichzeitiger Ablehnung valider Surrogatparameter schafft damit potentiell eine unüberwindbare Hürde für Innovationen in dieser Orphan-Drug-Indikation.	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Demnach hält Roche die Anerkennung der Proteinurie als patientenrelevanten Endpunkt für zwingend erforderlich. Wir befürworten eine Anpassung der Bewertung unter Berücksichtigung der aktuellen Leitlinienempfehlungen, um den therapeutischen Fortschritt in der Behandlung der C3-Glomerulopathie sachgerecht abzubilden.	

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Iptacopan (Komplement-3-Glomerulopathie); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: DataCite; 2026.
2. Novartis Pharma GmbH. Fachinfo Fabhalta®: Stand: September 2025. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/024357/fabhalta-r-hartkapseln> [aufgerufen am: 24.03.2026].
3. AWMF. S3-Leitlinie Diagnose und Therapie von Glomerulonephritiden.
4. Kidney Disease: Improving Global Outcomes. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases.
5. Thompson A, Carroll K, A Inker L, Floege J, Perkovic V, Boyer-Suavet S et al. Proteinuria Reduction as a Surrogate End Point in Trials of IgA Nephropathy. Clin J Am Soc Nephrol; 14(3):469–81, 2019.
6. Caravaca-Fontán F, Fakhouri F, Licht C, Pickering MC, Schaefer F, Wong E. Delphi Consensus on Surrogate End Points in C3 Glomerulopathy and Primary Immune Complex-Mediated Membranoproliferative Glomerulonephritis. Kidney Int Rep; 11(2):103671, 2026.

5.3 Stellungnahme der Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Datum	01.04.2026
Stellungnahme zu	Iptacopan (Fabhalta®) Anwendungsgebiete: Komplement-3-Glomerulopathie (C3G) Datum der Veröffentlichung: 16.03.2026 Version 1.0
Stellungnahme von	Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Gegenstand der vorliegenden Stellungnahme ist die Nutzenbewertung von Iptacopan (Fabhalta®) gemäß § 35a SGB V durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), die am 16.03.2026 veröffentlicht wurde [1]. Die zugrundeliegende Nutzenbewertung dient der Bewertung des Zusatznutzens von Iptacopan zur Behandlung erwachsener Patienten mit Komplement-3-Glomerulopathie (C3G) in Kombination mit einem Renin-Angiotensin-System (RAS)-Inhibitor oder bei Patienten, die intolerant gegen RAS-Inhibitoren sind oder bei denen ein RAS-Inhibitor kontraindiziert ist. Die Swedish Orphan Biovitrum GmbH (im Folgenden Sobi genannt) ist in Besitz der Vermarktungsrechte von Pegcetacoplan für den europäischen Markt, welches zur Behandlung von erwachsenen und jugendlichen Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren mit C3-Glomerulopathie (C3G) oder primärer immun-komplexvermittelter membranoproliferativer Glomerulonephritis (IC-MPGN) in Kombination mit einem RAS-Hemmer, es sei denn, die Behandlung mit einem RAS-Hemmer wird nicht vertragen oder ist kontraindiziert eingesetzt wird. Da es im Rahmen dieses Verfahrens um die Beantwortung grundsätzlicher Fragen geht, die für die derzeitige sowie die zukünftige Therapie der C3G von allgemeiner Bedeutung sind, beteiligt sich Sobi im aktuellen Stellungnahmeprozess zu Iptacopan. Im Folgenden nimmt Sobi Stellung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT), die vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-	

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
BA) benannt wurde, zur Evidenzsynopse des G-BA sowie zur Validität und Patientenrelevanz der Endpunkte zur Proteinurie und Urin Protein-Kreatinin-Ratio (uPCR, Urine Protein-to-Creatinine Ratio) sowie zur geschätzten glomeruläre Filtrationsrate (eGFR, Estimated Glomerular Filtration Rate).	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
S. 13	Nutzenbewertung: Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Iptacopan <table><tr><th>Indikation</th><th>Zweckmäßige Vergleichstherapie^{a, b, c, d}</th></tr><tr><td>Erwachsene mit Komplement-3-Glomerulopathie^e</td><td>Mycophenolatmofetil in Kombination mit Kortikosteroiden</td></tr></table> a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Es wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten eine supportive Therapie der Begleitsymptome (zumindest des Bluthochdrucks und der Ödeme) mit der maximal verträglichen Dosis von ACE-Hemmern / AT1-Antagonisten und – soweit notwendig – mit Diuretika und / oder anderen Blutdrucksenkern erhalten. c. Es wird davon ausgegangen, dass bei Patientinnen und Patienten im geplanten Anwendungsgebiet eine Verlangsamung der Krankheitsprogression angestrebt wird, sodass eine Nierenersatztherapie in Form von Dialyse oder Transplantation für die Patientinnen und Patienten noch nicht umfasst ist. d. Placebo bzw. die unveränderte Fortführung einer unzureichenden Therapie entspricht, wenn noch weitere Optionen einer Therapieoptimierung bestehen, nicht einer zweckmäßigen Vergleichstherapie. e. Iptacopan wird in Kombination mit einem RAS-Inhibitor angewendet oder allein bei Patientinnen und Patienten, die intolerant gegen RAS-Inhibitoren sind oder bei denen ein RAS-Inhibitor kontraindiziert ist. ACE: Angiotensin-konvertierendes Enzym; AT: Angiotensin; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RAS: Renin-Angiotensin-System Anmerkung: Pegcetacoplan ist nach Auffassung des G-BA keine zVT für Erwachsene mit C3G. Sobi widerspricht dieser Einordnung ausdrücklich. Gemäß Zulassung stellt Pegcetacoplan neben Iptacopan die einzige	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a, b, c, d}	Erwachsene mit Komplement-3-Glomerulopathie ^e	Mycophenolatmofetil in Kombination mit Kortikosteroiden	Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt: <u>Erwachsene mit Komplement-3-Glomerulopathie (C3G)</u> Zweckmäßige Vergleichstherapie für Iptacopan, allein oder in Kombination mit Renin-Angiotensin-System (RAS)-Inhibitoren: - Mycophenolatmofetil in Kombination mit Kortikosteroiden <u>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:</u> zu 1. Neben Iptacopan ist im vorliegenden Anwendungsgebiet Pegcetacoplan zugelassen. Allgemein für die Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz sind Dapagliflozin und Empagliflozin zugelassen. zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung ist in dem Anwendungsgebiet nicht angezeigt. Es wird davon ausgegangen, dass bei Patientinnen und Patienten im geplanten Anwendungsgebiet eine Verlangsamung der Krankheitsprogression angestrebt wird, sodass eine
Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a, b, c, d}					
Erwachsene mit Komplement-3-Glomerulopathie ^e	Mycophenolatmofetil in Kombination mit Kortikosteroiden					

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	zugelassene und zielgerichtete Therapie für die Behandlung von Patienten mit C3G dar. Beide Wirkstoffe greifen spezifisch in die Pathophysiologie der Erkrankung ein und hemmen gezielt die Über-Aktivierung des Komplementsystems, das eine zentrale Rolle in der Krankheitsentstehung spielt. Darüber hinaus sind zur zVT-Definition die Kriterien der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zu berücksichtigen, welche ausdrücklich erfordern, dass eine Vergleichstherapie grundsätzlich über eine Zulassung für das Anwendungsgebiet verfügen muss [2]. Die vom G-BA definierte zVT Mycophenolatmofetil (MMF) in Kombination mit Kortikosteroiden erfüllt dieses Kriterium nicht, da sie für das zugrundeliegende Anwendungsgebiet C3G keine Zulassung besitzt. Entsprechend der VerfO [2] kann die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln als zVT nur dann ausnahmsweise bestimmt werden, wenn festgestellt wird, dass a) diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation gilt und b) die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen	Nierenersatztherapie in Form von Dialyse oder Transplantation für die Patientinnen und Patienten noch nicht umfasst ist. zu 3. Im hier zu betrachtenden Anwendungsgebiet liegen keine Beschlüsse des G-BA vor. 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 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt. Gemäß der S3-Leitlinie Glomerulonephritiden sollte zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer C3G neben einer supportiven nephroprotektiven Basistherapie eine immunsuppressive Therapie mit Mycophenolatmofetil in Kombination mit Kortikosteroiden eingesetzt werden. Die

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet oder für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche bislang zugelassenen Arzneimitteln <u>regelmäßig vorzuziehen</u> ist. Zu a): Entsprechend der aktuellen S3-Leitlinie zur Diagnose & Therapie von Glomerulonephritiden (S3-GN) unter Federführung der deutschen Gesellschaft für Nephrologie (DGfN) [3] und der internationalen KDIGO-Leitlinie Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases [4] werden Supportivtherapien, immunsuppressive Therapien und Komplementinhibitoren benannt.	Empfehlung für die immunsuppressive Therapie basiert auf Evidenz aus retrospektiven Kohortenstudien^{15,16,17,18}. Weder der Wirkstoff Mycophenolatmofetil noch Kortikosteroide sind jedoch für die vorliegende Therapiesituation der C3G zugelassen. Dementsprechend stellt der Einsatz von Mycophenolatmofetil in Kombination mit Kortikosteroiden eine zulassungsüberschreitende Anwendung dar. Darüber hinaus ist der Wirkstoff Pegcetacoplan zur Behandlung von erwachsenen und jugendlichen Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren mit C3G oder primärer

¹⁵ Rabasco C, Caverio T, Roman E, et al. Effectiveness of mycophenolate mofetil in C3 glomerulonephritis. *Kidney Int.* 2015;88:1153–1160

¹⁶ Avasare RS, Canetta PA, Bomback AS, et al. Mycophenolate mofetil in combination with steroids for treatment of C3 glomerulopathy: a case series. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018;13:406–413

¹⁷ Ravindran A, Fervenza FC, Smith RJH, et al. C3 glomerulopathy: ten years' experience at Mayo Clinic. *Mayo Clin Proc.* 2018;93:991–1008

¹⁸ Bomback AS, Santoriello D, Avasare RS, et al. C3 glomerulonephritis and dense deposit disease share a similar disease course in a large United States cohort of patients with C3 glomerulopathy. *Kidney Int.* 2018;93: 977–985.

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Supportive Therapien sollen dabei entsprechend der Behandlung der chronischen Nierenkrankheit (CKD-Therapie) zum Einsatz kommen. Bei mittelschweren bis schweren Verlaufsformen wird darüber hinaus bei der Behandlung der C3G eine Empfehlung für den Einsatz von Immunsuppressiva ausgesprochen, wobei vorrangig zu prüfen ist, ob die Teilnahme an einer klinischen Studie möglich ist. Erst nachrangig und wenn eine monoklonale Gammopathie ausgeschlossen wurde, wird der Einsatz von MMF in Kombination mit Glukokortikoiden oder Eculizumab empfohlen. Die S3-Leitlinie der DGfN ist vor der Zulassung von Iptacopan und Pegcetacoplan erstellt worden. Der Verweis auf die vorrangige Teilnahme an klinischen Studien spiegelt schon zum damaligen Zeitpunkt die potenzielle Relevanz von neuen zugelassenen Therapien wider. In Fällen eines fortschreitenden Krankheitsverlaufs, bei dem andere Therapien nicht wirksam sind, kann der Off-Label-Einsatz des monoklonalen Anti-C5-Antikörpers Eculizumab in Erwägung gezogen werden. Basierend auf den Empfehlungen der Leitlinien [3, 4] und damit dem aktuellen Expertenkonsens, kann MMF in Kombination mit Kortikosteroiden als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation ausgelegt werden, jedoch nicht als einzige Option für die Therapie der C3G und zudem wird MMF erst nachrangig empfohlen. Darüber hinaus ist zu berücksichtigen,	immunkomplexvermittelter membranproliferativer Glomerulonephritis (IC-MPGN) in Kombination mit einem Renin-Angiotensin-System (RAS)-Hemmer, es sei denn, die Behandlung mit einem RAS-Hemmer wird nicht vertragen oder ist kontraindiziert, zugelassen. Bei dem Wirkstoff Pegcetacoplan handelt es sich um eine neue Behandlungsoption im vorliegenden Anwendungsgebiet. Der Wirkstoff wurde erst vor Kurzem zugelassen (Zulassung am 15. Januar 2026). Da der Beschluss des G-BA über die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für den zugelassenen Wirkstoff Pegcetacoplan in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet noch aussteht, fehlt es derzeit an einer tragfähigen Entscheidungsgrundlage, um eine strukturierte, evidenzbasierte Bewertung des neu zugelassenen Wirkstoffs auch im Verhältnis zu den im Anwendungsgebiet den Therapiestandard bildenden Wirkstoffen vornehmen zu können. Vor diesem Hintergrund konnte der Wirkstoff Pegcetacoplan in Bezug auf die gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV vorzunehmende Feststellung zum Therapiestandard im zu bewertenden Anwendungsgebiet noch keine Berücksichtigung finden.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	dass mit dem zum Zeitpunkt der Leitlinienerstellung verfügbaren Therapeutika für die C3G noch keine optimale Behandlungsstrategie etabliert werden konnte. Fraglich ist daher, ob man angesichts dieser Tatsache überhaupt von einem Therapiestandard in der Versorgungssituation der C3G sprechen kann. Zu b): Die beiden Komplementinhibitoren Pegcetacoplan und Iptacopan sind die einzigen zielgerichteten und zugelassenen Therapieoptionen für die Behandlung der C3G. Der Leitlinie sind keinerlei Informationen zu entnehmen, ob MMF in Kombination mit Kortikosteroiden regelhaft dem Einsatz der beiden Komplementinhibitoren Pegcetacoplan und Iptacopan vorzuziehen ist. Zwar mag der off-label Einsatz von MMF in Kombination mit Kortikosteroiden nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse als Teil des Therapiestandards gelten, jedoch ist der off-label Einsatz von MMF in Kombination mit Kortikosteroiden nicht <u>regelhaft dem Einsatz</u> zugelassener Arzneimittel <u>vorzuziehen</u>. Da gemäß Verfo jedoch beide Kriterien erfüllt sein müssen, um den zulassungsüberschreitenden Einsatz von MMF in Kombination mit Kortikosteroiden zweifelsfrei als einzige zVT benennen zu können, regt Sobi die Änderung der zVT an.	Entsprechend des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse ist in der Gesamtschau festzustellen, dass die zulassungsüberschreitende Anwendung von Mycophenolatmofetil in Kombination mit Kortikosteroiden für Patientinnen und Patienten mit C3G als Therapiestandard gilt. Für Patientinnen und Patienten mit C3G ist die zulassungsüberschreitende Anwendung von Mycophenolatmofetil in Kombination mit Kortikosteroiden somit dem zugelassenen Wirkstoff Pegcetacoplan regelhaft vorzuziehen (§ 6 Absatz 2 Satz 3 Nummer 2 AM-NutzenV). Daher ist es sachgerecht, den zulassungsüberschreitenden Einsatz von Mycophenolatmofetil in Kombination mit Kortikosteroiden als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen. In der Gesamtschau wird daher für Erwachsene mit C3G eine immunsuppressive Therapie mit Mycophenolatmofetil in Kombination mit Kortikosteroiden als zweckmäßig erachtet. <i>Supportive nephroprotektive Basistherapie</i> Gemäß der S3-Leitlinie sollen bei C3G ACE-Hemmer oder AT1-Antagonisten als supportive Basistherapie zur Nephroprotektion und zur Kontrolle des Blutdrucks

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		eingesetzt werden. Es ist davon auszugehen, dass der überwiegende Anteil der Patientinnen und Patienten mit C3G eine Hypertonie aufweist. Für Patientinnen und Patienten, die weder eine Hypertonie noch einen Diabetes mellitus aufweisen, sind weder ACE-Hemmer noch AT1-Antagonisten zur Behandlung der Nierenerkrankung zugelassen. Dennoch wird gemäß der S3-Leitlinie für alle Patientinnen und Patienten mit einer Glomerulonephritis und Proteinurie eine starke Empfehlung für die Behandlung mit einem ACE-Hemmer oder AT1-Antagonisten ausgesprochen. Dapagliflozin und Empagliflozin sind allgemein für die Behandlung von Erwachsenen mit chronischer Niereninsuffizienz zugelassen und werden im vorliegenden Anwendungsgebiet im Rahmen einer supportiven Basistherapie zusätzlich zu einer RAS-Inhibition eingesetzt. Der Einsatz von ACE-Hemmern und AT1-Antagonisten ist auch bei jenen Patientinnen und Patienten mit C3G medizinisch notwendig, die keine Hypertonie oder einen Diabetes mellitus aufweisen. Beide Therapieoptionen sind bei diesem Patientenkollektiv nicht zugelassen. Gemäß der vorliegenden Evidenz werden ACE-Hemmer und AT1-Antagonisten in Kombination mit einem SGLT2-Inhibitor

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard in der Versorgungssituation angesehen und sind der alleinigen Anwendung der zugelassenen SGLT2-Inhibitoren regelhaft vorzuziehen. Es ist daher gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 Nummer 3 AM-NutzenV sachgerecht, für dieses Patientenkollektiv den zulassungsüberschreitenden Einsatz von ACE-Hemmern und AT1-Antagonisten als Teil einer supportiven Basistherapie im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu bestimmen. Folglich wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten in beiden Behandlungsarmen eine supportive Basistherapie zur Nephroprotektion und zur Kontrolle des Blutdrucks mit der maximal verträglichen Dosis von ACE-Hemmern/ AT1-Antagonisten in Kombination mit einem SGLT2-Inhibitor erhalten. Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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.
S. 3	Zitat aus der Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V <i>„Explizit zur Behandlung der C3-Glomerulopathie sind keine Arzneimittel zugelassen.“</i> Anmerkung: Die zVT wird basierend auf der Evidenzsynopse mit Stand Oktober 2024 bestimmt [5]. Zwar ist korrekt, dass Pegcetacoplan zu diesem Zeitpunkt noch nicht für die Behandlung von erwachsenen und jugendlichen Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren mit C3G oder primärer IC-MPGN zugelassen war. Dennoch ist zu berücksichtigen, dass die zVT-Bestimmung auch der aktuellen Versorgung entsprechen muss und eine Synopse von vor über einem Jahr nicht adäquat ist.	Bei dem Wirkstoff Pegcetacoplan handelt es sich um eine neue Behandlungsoption im vorliegenden Anwendungsgebiet. Der Wirkstoff wurde erst vor Kurzem zugelassen (Zulassung am 15. Januar 2026). Da der Beschluss des G-BA über die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für den zugelassenen Wirkstoff Pegcetacoplan in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet noch aussteht, fehlt es derzeit an einer tragfähigen Entscheidungsgrundlage, um eine strukturierte, evidenzbasierte Bewertung des neu zugelassenen Wirkstoffs auch im Verhältnis zu den im Anwendungsgebiet den Therapiestandard bildenden Wirkstoffen vornehmen zu können. Vor diesem Hintergrund konnte der Wirkstoff Pegcetacoplan in Bezug auf die gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV vorzunehmende Feststellung zum Therapiestandard im zu bewertenden Anwendungsgebiet noch keine Berücksichtigung finden.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Sobi fordert daher die Berücksichtigung von Pegcetacoplan als einziges im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel im Rahmen der Evidenzsynopse und im Beschluss zu Iptacopan.	
S. 33	Zitat aus der Nutzenbewertung <i>„Die Proteinurie ist jedoch nicht per se patientenrelevant, da ein Zusammenhang zu unmittelbar spürbarer Symptomatik nicht zwingend besteht. Inwiefern eine Laboruntersuchung als Surrogat für Morbidität herangezogen werden kann und für welchen patientenrelevanten Endpunkt die Proteinurie ein Surrogat darstellt, bleibt unklar. Der pU hat im Dossier keine Surrogatvalidierung vorgelegt. Er erwähnt in Modul 4 C auch keine Publikationen, die Validierungsstudien auf Basis von RCTs im Sinne einer Korrelationsanalyse zwischen einem Behandlungseffekt auf den Surrogatendpunkt und einem Behandlungseffekt auf einen patientenrelevanten Endpunkt darstellen. Stattdessen erwähnt er eine Publikation [10] und einen Tagungsbeitrag [11], die auf Kohortenstudien beruhen. Beide Quellen scheinen grundsätzlich darauf abzielen nachzuweisen, dass der Eintritt des Surrogatendpunkts zu einem reduzierten Risiko bezüglich des eigentlichen Endpunkts (z. B. Nierenversagen) führt. Die</i>	<i>Proteinurie (UPCR)</i> Der pharmazeutische Unternehmer legt für den Endpunkt Proteinurie (UPCR, basierend auf 24-Stunden-Sammelurin) mehrere Operationalisierungen, unter anderem die Veränderung des UPCR gegenüber Baseline, vor. Der Endpunkt stellt einen Laborparameter ohne direkten Symptombefund dar. Innerhalb des G-BA herrschen unterschiedliche Auffassungen darüber, ob die Proteinurie einen per se patientenrelevanten Endpunkt darstellt. Die Proteinurie stellt – wie auch im Stellungnahmeverfahren adressiert wurde - einen relevanten Parameter zur Therapiesteuerung im vorliegenden Anwendungsgebiet dar. Der pharmazeutische Unternehmer hat im Dossier keine Surrogatvalidierung vorgelegt. Er erwähnt in seinem Dossier auch keine Publikationen, die Validierungsstudien auf Basis von RCTs im Sinne einer Korrelationsanalyse zwischen einem Behandlungseffekt auf den Surrogatendpunkt und einem Behandlungseffekt auf einen

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 34	<i>Surrogatvalidierung über Kohortenstudien ist grundsätzlich als alternative Methode zu korrelationsbasierten Verfahren in besonderen Situationen möglich und wurde in der Vergangenheit in der Indikation Hepatitis C vom IQWiG akzeptiert [12]. Es liegt jedoch keine fokussierte Recherche vor, welche die Vollständigkeit der Datengrundlage hinreichend sicherstellt. Auf Basis der vorliegenden Informationen ist daher keine Bewertung der Proteinurie als Surrogatendpunkt möglich. Der Endpunkt Proteinurie wird daher nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. “</i> <i>„Eine Abnahme der eGFR um ≤ 10 % bzw. 15 % gegenüber Baseline ist jedoch nicht zwangsläufig patientenrelevant. Der pU hat im Dossier keine Surrogatvalidierung vorgelegt. Er zitiert einzelne Veröffentlichungen zum eGFR-Slope wie z. B. Inker et al. [14], wobei aus den zitierten Studien insgesamt nicht ersichtlich wird, dass die Anforderungen des IQWiG an eine Surrogatvalidierung der zur eGFR vorgelegten Operationalisierungen erfüllt sind. Aufgrund der hohen eGFR-Ausgangswerte (Median: 88 bzw. 106 ml/min/1,73 m²; siehe Tabelle 8) ist zudem davon auszugehen, dass der Endpunkt für keine Patientin bzw. keinen Patienten eine spürbare Verschlechterung der Nierenfunktion abbildet. Der Endpunkt Nierenfunktion wird daher nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.“</i> Anmerkung:	patientenrelevanten Endpunkt darstellen. Stattdessen erwähnt er eine Publikation und einen Tagungsbeitrag, die auf Kohortenstudien beruhen. Es liegt jedoch keine fokussierte Recherche vor, welche die Vollständigkeit der Datengrundlage hinreichend sicherstellt. Auf Basis der vorliegenden Informationen ist daher keine Bewertung der Proteinurie als Surrogatendpunkt möglich. Der Endpunkt Proteinurie wird daher nur ergänzend dargestellt.

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die Proteinurie gehört zu den anerkannten und am meisten untersuchten Risikofaktoren bei C3G-Patienten [3]. Ihre Validität als Surrogatendpunkt für das Fortschreiten von Nierenfunktionsstörungen bei C3G wurde in einer aktuellen Delphi-Konsensusstudie [6] umfassend untersucht. In diesem zweistufigen Expertenverfahren wurden auf Basis systematischer Literaturrecherche und strukturierter Befragung von europäischen Nephrologen und Pathologen insgesamt 31 Statements zu Endpunkten und deren klinischer Relevanz bewertet. Die Expertengruppe erzielte einen breiten Konsens, dass Proteinurie ein klinisch relevanter und validierter Surrogatendpunkt für die langfristige Nierenfunktion bei C3G ist. Insbesondere wurde festgehalten, dass eine Reduktion der Proteinurie um mindestens 50 % innerhalb von 6 Monaten einen klinisch bedeutsamen Therapieeffekt darstellt. Eine gemessene Proteinurie von < 1 g/Tag ist mit einer signifikant besseren Prognose assoziiert und sollte als relevantes Therapieziel angestrebt werden, während eine anhaltende Proteinurie von > 1 g/Tag als starker Prädiktor für das Fortschreiten der Erkrankung und die Entwicklung einer chronischen Nierenkrankheit bis hin zum Nierenversagen gilt [7, 8]. Patienten mit C3G, die nach 12 Monaten ein FMU-uPCR von <0,88 g/g (<100 mg/mmol) (Baseline: 3,8 g/g (IQR 1,3-7,2)) aufwiesen, haben ein wesentlich geringeres Risiko für ein Nierenversagen [8]. Auch aus Sicht der EMA stellen hohe Proteinurie-Werte einen	

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Risikofaktor für Krankheitsprogression dar [9]. Neben der Beurteilung der Krankheitsprogression empfiehlt auch die S3-GN die Einbeziehung laborchemischer Parameter wie der Proteinurie, um den Behandlungseffekt (Remission oder Progression) bei Patienten mit glomerulären Erkrankungen zu evaluieren. Die Proteinurie ist somit ein wichtiger Indikator für den Krankheitsverlauf und ein etablierter Zielparameter zur Therapiekontrolle. Somit ist die Proteinurie/uPCR, als valides und verlässliches Instrument zur Beurteilung der Krankheitsaktivität und des Therapieansprechens bei C3G anzusehen, insbesondere in gemeinsamer Betrachtung mit weiteren Endpunkten wie der <i>eGFR</i> sowie histologischen Markern, etwa der Intensität der C3-Färbung in der Nierenbiopsie und der Normalisierung des Serum-C3 [6]. In einer gezielten, außerordentlichen Stellungnahme forderte die DGfN im September 2025 den G-BA ausdrücklich auf, die Patientenrelevanz dieser Endpunkte in Nutzenbewertungsverfahren zur Bewertung der Nierenfunktion anzuerkennen [10]. Sie begründete dies damit, dass diese Parameter stark mit harten, unmittelbar patientenrelevanten Endpunkten wie Nierenversagen, kardiovaskulären Ereignissen, Lebensqualität und Tod korrelieren – Endpunkte, die bei chronischen Nierenkrankheiten erst nach vielen Jahren messbar	

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	und in Studien praktisch kaum darstellbar sind. Zudem weist die DGfN darauf hin, dass dieser Zusammenhang seit Langem international breit anerkannt ist, insbesondere in Leitlinien (z. B. Kidney Disease Improving Global Outcomes, KDIGO) sowie durch Zulassungsbehörden [10]. Zur Überwachung des Krankheitsverlaufs ist neben der Proteinausscheidung im Urin (Proteinurie) auch die Filterleistung der Niere (ermittelt über die eGFR) besonders wichtig. Die eGFR erlaubt eine standardisierte, quantitative Einschätzung der glomerulären Filtrationsleistung und ist ein etablierter Prädiktor für das Fortschreiten chronischer Nierenkrankheiten [3]. Ein anhaltender Rückgang der eGFR ist mit einer erhöhten Progressionswahrscheinlichkeit zum Nierenversagen assoziiert. In den S3-GN-Leitlinien wird die eGFR als essenzieller Parameter der Krankheitsschwere, Verlaufskontrolle und Therapieentscheidung bei chronischer Nierenkrankheit – einschließlich glomerulärer Erkrankungen wie C3G und pIC-MPGN – benannt [3]. Die eGFR gilt als etablierter Marker zur Beurteilung der Nierenfunktion und ist eng mit dem Fortschreiten chronischer Nierenkrankheiten wie C3G verknüpft. Diese Einschätzung wird sowohl von Fachgesellschaften als auch von Zulassungsbehörden geteilt [3, 11]. Auch die DGfN hebt in ihrer außerordentlichen Stellungnahme hervor, dass Veränderungen der eGFR,	

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	insbesondere deren kontinuierlicher Abfall, eng mit dem Risiko für schwerwiegende klinische Ereignisse wie Nierenversagen, die Notwendigkeit einer Dialyse oder Transplantation sowie mit der Gesamtmortalität korrelieren [10, 12]. Gerade weil solche klassischen patientenrelevanten Endpunkte bei chronischen Nierenkrankheiten erst nach vielen Jahren messbar sind, ist die eGFR ein etabliertes und international anerkanntes Instrument zur frühzeitigen und objektiven Bewertung des Therapieerfolgs, deren Patientenrelevanz außer Frage steht und vom G-BA in Nutzenbewertungen anerkannt werden sollte. Darüber hinaus ist eine eingeschränkte Nierenfunktion mit reduzierter körperlicher Belastbarkeit, Fatigue und eingeschränkter Lebensqualität assoziiert, was sich negativ auf die Alltagsbewältigung und das psychische Wohlbefinden sowie die soziale Teilhabe der Patienten auswirkt [13]. Im Rahmen der Nutzenbewertung durch das IQWiG und den G-BA werden ausschließlich patientenrelevante Endpunkte der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität und Lebensqualität berücksichtigt. Laborparameter gelten dabei grundsätzlich nicht als valide Grundlage zur Ableitung eines Zusatznutzens. Im Fall der C3G, einer chronisch progredienten Nierenkrankheit im Ultra-Orphan Bereich, ist diese Bewertungslogik in frühen Krankheitsstadien jedoch nur eingeschränkt anwendbar. Die Erkrankung verläuft in der Frühphase überwiegend	

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	asymptomatisch, sodass die Patienten allein aufgrund auffälliger Laborwerte, insbesondere Proteinurie und erniedrigter Komplementfaktoren, diagnostiziert werden [9]. Klinische Symptome, welche von den Patienten als lebensqualitäts- oder gesundheitseinschränkend wahrgenommen werden, treten erst in späteren Stadien auf, wenn die Nierenfunktion bereits deutlich reduziert ist. Gleichzeitig zeigt die klinische Evidenz, dass eine frühzeitige Diagnose und Intervention noch vor dem Auftreten klinischer Beschwerden mit einer günstigeren Langzeitprognose assoziiert ist, d. h. einen längeren Erhalt der Nierenfunktion und eine geringere Rate an Nierenversagen [8, 14]. Die Relevanz von Endpunkten wie der Proteinurie und eGFR wurde im Rahmen eines Projekts der Kidney Health Initiative (KHI) durch die C3G-Trial Endpoints Work Group unter Beteiligung der US-Food and Drug Administration (FDA) umfassend bewertet [15]. Die Expertengruppe kam zu dem Schluss, dass Proteinurie und eGFR geeignete Endpunkte zur Bewertung der Wirksamkeit von Komplementinhibitoren bei C3G darstellen. Ein positiver Effekt auf diese Parameter stellt demnach eine überzeugende Evidenz für die therapeutische Wirksamkeit dar. Die DGfN verweist darauf, dass diese Endpunkte in internationalen Leitlinien und von regulatorischen Behörden bereits seit Langem als valide anerkannt sind, da sie stark mit klassischen	

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	patientenrelevanten Endpunkten wie Nierenversagen, Tod und kardiovaskulären Ereignissen korrelieren. Diese klassischen Endpunkte sind bei chronischer Nierenkrankheit erst nach vielen Jahren messbar und daher in klinischen Studien praktisch kaum abbildbar [10]. Der Appell der DGfN an den G-BA besitzt in diesem Bereich eine besondere Legitimität und fachliche Autorität, da die DGfN als zentrale medizinisch-wissenschaftliche Fachgesellschaft für Nephrologie in Deutschland gilt [10].	

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). *Iptacopan (Komplement-3-Glomerulopathie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (IQWiG-Berichte – Nr. 2204)* 2026 01.04.2026]; Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-9434/2026-03-16_Nutzenbewertung-IQWiG_D-1270.pdf.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (Stand: 20. Februar 2026)* 2025 01.04.2026]; Available from: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-4060/VerfO_2025-09-18_iK_2026-02-20.pdf.
3. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. *S3-Leitlinie zur Diagnose & Therapie von Glomerulonephritiden (S3-GN)* 2025 01.04.2026]; Available from: https://register.awmf.org/assets/guidelines/090-003I_S3_Diagnose_Therapie_Glomerulonephritiden_2025-06.pdf.
4. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group, *Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases*. Kidney Int, 2021. **100**(4s): p. S1-s276.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V*. 2024 01.04.2026]; Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-9436/2026-03-16_Informationen-zVT_Iptacopan_D-1270.pdf.
6. Caravaca-Fontán, F., et al., *Delphi Consensus on Surrogate End Points in C3 Glomerulopathy and Primary Immune Complex-Mediated Membranoproliferative Glomerulonephritis*. Kidney Int Rep, 2026. **11**(2): p. 103671.
7. Haider MZ and Aslam A. *Proteinuria*. 2025 01.04.2026]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK564390/>.
8. Masoud, S., et al., *Quantifying association of early proteinuria and estimated glomerular filtration rate changes with long-term kidney failure in C3 glomerulopathy and immune-complex membranoproliferative glomerulonephritis using the United Kingdom RaDaR Registry*. Kidney Int, 2025. **108**(3): p. 455-469.
9. European Medicines Agency (EMA). *Guideline on the clinical investigation of medicinal products to prevent development/slow progression of chronic renal insufficiency*. 2016 01.04.2026]; Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-prevent-developmentslow-progression-chronic-renal-insufficiency_en.pdf.
10. Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN). *Außerordentliche Stellungnahme zur Akzeptanz der geschätzten glomerulären Filtrations-rate und Albumin-urie/Protein-urie als Surrogat-parameter für die Progression bei chronischer Nieren-krankheit*. 2025 01.04.2026]; Available from: <https://www.dgfn.eu/stellungnahmen-details/stellungnahme-zur-akzeptanz-der-geschaetzten-glomerulaeren-filtrationsrate-und-albuminurie-proteinurie-als-surrogatparameter-fuer-die-progression-bei-ckd.html>.
11. Thomas, C. and L. Thomas, *Niereninsuffizienz – Bestimmung der glomerulären Funktion*. Dtsch Arztebl International, 2009. **106**(51-52): p. 849-54.
12. Guo, Y., et al., *Change of Kidney Function Is Associated With All-Cause Mortality and Cardiovascular Diseases: Results From the Kailuan Study*. J Am Heart Assoc, 2018. **7**(21): p. e010596.
13. Jha, V., et al., *Chronic kidney disease: global dimension and perspectives*. Lancet, 2013. **382**(9888): p. 260-72.

14. Java, A. and L. Fuller, *Establishing the Future Direction of Clinical Outcomes in C3 Glomerulopathy: Perspectives From a Patient and a Physician*. *Kidney Med*, 2025. **7**(1): p. 100928.
15. Nester, C., et al., *Developing Therapies for C3 Glomerulopathy: Report of the Kidney Health Initiative C3 Glomerulopathy Trial Endpoints Work Group*. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2024. **19**(9): p. 1201-1208.

5.4 Stellungnahme der Novo Nordisk Pharma GmbH

Datum	02. April 2026
Stellungnahme zu	Iptacopan (FABHALTA®) in der Indikation Komplement-3-Glomerulopathie (C3G)
Stellungnahme von	<i>Novo Nordisk Pharma GmbH</i> Eva Wagenschieber Isaac-Fulda-Allee 24 55124 Mainz

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Am 16. März 2026 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für Iptacopan (FABHALTA®) von Novartis Pharma GmbH zur Behandlung erwachsener Patienten mit Komplement-3-Glomerulopathie (C3G), veröffentlicht [1]. Novo Nordisk Pharma GmbH nimmt im Folgenden Stellung. Einbezug von medizinischen Fachgesellschaften und Patientenorganisationen Das IQWiG kann im Rahmen einer Nutzenbewertung einen externen Sachverständigen hinzuziehen, der sich bei der Beantwortung von Fragen im Rahmen einer Dossierbewertung mit dem jeweiligen Fachwissen einbringt. Im Zuge der vom G-BA festgelegten zVT mit Wirkstoffen, die keine Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V haben erscheint es zusätzlich sinnvoll medizinische Fachgesellschaften frühzeitig in diesen Prozess einzubinden, um verschiedene Aspekte aus dem deutschen Versorgungsalltag zu beleuchten. Des Weiteren sollten Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen in den Nutzenbewertungsprozess mit eingebunden werden, da in der entsprechenden Indikation (C3G) ein hoher ungedeckter medizinischer Bedarf vorliegt. Mit Pegcetacopan (Aspaveli®) ist bisher nur ein Arzneimittel zur Behandlung von der EMA	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
zugelassen und befindet sich momentan in der Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [2].	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Stellungnehmer: Novo Nordisk Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Iptacopan (Komplement-3-Glomerulopathie); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung [online]. 2026. [Zugriff: 02.04.2026]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-157>.
2. European Medical Agency (EMA). Apaveli (pegcetacoplan) – An overview of Aspaveli and why it is authorised in the EU. [Zuletzt geprüft: 02.04.2026]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/aspaveli-epar-medicine-overview_en.pdf.

5.5 Stellungnahme von der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie

Datum	21. März 2026
Stellungnahme zu	Iptacopan/Fabhalta (Komplement-3-Glomerulopathie [C3G]; klinisch insbesondere C3GN)
Stellungnahme von	Deutsche Gesellschaft für Nephrologie vertreten durch: Prof. Dr. Julia Weinmann-Menke, Uniklinik Heidelberg Prof. Dr. Anja Gäckler, Uniklinik Essen Prof. Dr. Elke Neumann-Haefelin, Uniklinik Köln Prof. Dr. Paul Brinkkötter, Uniklinik Köln

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: [Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (Prof. Julia Weinman-Menke Uniklinik Heidelberg, Prof. Dr. Elke Neumann-Haefelin, Uniklinik Köln; Prof. Dr. Paul Brinkkötter, Uniklinik Köln, Prof. Dr. Anja Gaeckler, Uniklinik Essen)]

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hintergrund Die Komplement-3-Glomerulopathie (C3G) ist eine ultra-seltene glomeruläre Erkrankung, welche durch eine Überaktivität des alternativen Komplement-Signalweges verursacht wird. Zu den beiden Hauptformen gehören die C3-Glomerulonephritis (C3GN) und die Dense Deposit Disease (DDD). Charakteristisch sind Proteinurie, Hämaturie und ein progredienter Verlust der Nierenfunktion; bis zu etwa 50 % der Betroffenen entwickeln innerhalb von 10 Jahren ein Nierenversagen mit der Notwendigkeit eines Nierenersatzverfahrens (Dialyse oder Nierentransplantation) [1, 3, 4, 7]. Medizinischer Bedarf (medical need) Die derzeitige Versorgung beruht auf supportiven Maßnahmen (insbesondere RAAS-Blockade und andere nephroprotektive Maßnahmen) sowie - bei entzündlich aktiven oder progredienten Verläufen immunsuppressive Medikamente (Mycophenolatmofetil (MMF) und Glukokortikoiden, Cyclophosphamid, Rituximab). Die Evidenz für diese Strategien ist jedoch limitiert (keine doppel-blind	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: [Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (Prof. Julia Weinman-Menke Uniklinik Heidelberg, Prof. Dr. Elke Neumann-Haefelin, Uniklinik Köln; Prof. Dr. Paul Brinkkötter, Uniklinik Köln, Prof. Dr. Anja Gaekler, Uniklinik Essen)]

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
randomisierten Studien, eher Fallserien, Kohortenanalysen sind zudem sehr heterogen); ein krankheitsspezifisch zielgerichtetes, oral verfügbares Therapiekonzept fehlte bislang [3, 4, 8]. Gerade bei Erwachsenen mit anhaltender Proteinurie und progredienter Nierenfunktionsverschlechterung besteht deshalb ein hoher therapeutischer Bedarf. Wissenschaftliche Evidenz (APPEAR-C3G) Die Phase-III-Studie APPEAR-C3G ist eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Studie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit histopathologisch-bestätigter C3G. Insgesamt wurden 74 Erwachsene (38 Iptacopan, 36 Placebo) für eine 6-monatige verblindete Behandlungsphase randomisiert. Der primäre Endpunkt - die Veränderung der Proteinurie (24-Stunden-UPCR) nach 6 Monaten - wurde erreicht: Unter Iptacopan zeigte sich eine relative Reduktion der Proteinurie um 35,1 % gegenüber Placebo (95 %-KI 13,8 bis 51,1; $p = 0,0014$) [1]. Darüber hinaus wurden in der Studie konsistente krankheitsrelevante Effekte beobachtet: eine Reduktion der glomerulären C3-Ablagerung, deutliche Verbesserungen	

Stellungnehmer: [Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (Prof. Julia Weinman-Menke Uniklinik Heidelberg, Prof. Dr. Elke Neumann-Haefelin, Uniklinik Köln; Prof. Dr. Paul Brinkkötter, Uniklinik Köln, Prof. Dr. Anja Gaeckler, Uniklinik Essen)]

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
komplementbezogener Biomarker sowie explorativ eine Stabilisierung des eGFR-Verlaufs [1]. Sicherheit und Verträglichkeit Iptacopan war insgesamt gut verträglich. Es traten keine Todesfälle, keine Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse und keine Meningokokken-Infektionen auf. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden bei 3/38 Patientinnen und Patienten im Iptacopan-Arm und bei 1/36 im Placebo-Arm berichtet [1]. Für eine chronische seltene Nierenerkrankung mit langfristigem Therapiebedarf ist dieses Sicherheitsprofil klinisch bedeutsam. Beurteilung aus medizinischer Sicht Die formale Schlussfolgerung der IQWiG-Nutzenbewertung ("Zusatznutzen nicht belegt") ist wesentlich durch methodische Restriktionen geprägt und darf nicht mit dem Fehlen eines klinischen Effekts gleichgesetzt werden. Das IQWiG stützt sich auf eine sehr kleine, auf 18 vorbehandelte Patientinnen und Patienten begrenzte Add-on-Teilpopulation mit MMF + Glukokortikoiden und weist selbst darauf hin,	

Stellungnehmer: [Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (Prof. Julia Weinman-Menke Uniklinik Heidelberg, Prof. Dr. Elke Neumann-Haefelin, Uniklinik Köln; Prof. Dr. Paul Brinkkötter, Uniklinik Köln, Prof. Dr. Anja Gaeckler, Uniklinik Essen)]

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
dass Studiendauer und Teilpopulation limitiert sind [2]. Für eine langsam progrediente, ultra-seltene Nierenerkrankung wie C3G sind harte Endpunkte wie Nierenversagen oder Mortalität innerhalb von 6 Monaten regelmäßig nicht zu erwarten. Daher müssen krankheitsnahe renale Endpunkte - insbesondere Proteinurie, eGFR-Verlauf, Histologie und Komplementaktivitätsmarker - in die medizinische Gesamtbewertung einbezogen werden [1, 5-7]. Aktuelle Literatur aus 2026 stützt diese Sichtweise zusätzlich: Ein Delphi-Konsensus benennt die Reduktion der Proteinurie ausdrücklich als Therapieziel und bewertet eine Proteinurie-Reduktion von $\geq 50\%$ über 6 Monate als klinisch bedeutsam; zugleich ist Proteinurie < 1 g/Tag mit besseren Langzeitergebnissen assoziiert [6]. Eine aktuelle systematische Übersichtsarbeit bestätigt ebenfalls die enge Verknüpfung von Proteinurie und Nierenversagen bei Patientinnen und Patienten mit C3G [7]. Aus nephrologisch-klinischer Sicht sprechen die konsistenten Effekte von Iptacopan daher für einen relevanten therapeutischen Fortschritt im zugelassenen Anwendungsgebiet, auch wenn der patientenrelevante Zusatznutzen in der IQWiG-Methodik formal nicht sicher abgeleitet werden konnte.	

Stellungnehmer: [Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (Prof. Julia Weinman-Menke Uniklinik Heidelberg, Prof. Dr. Elke Neumann-Haefelin, Uniklinik Köln; Prof. Dr. Paul Brinkkötter, Uniklinik Köln, Prof. Dr. Anja Gaeckler, Uniklinik Essen)]

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Diese Stellungnahme bezieht sich formal auf das zugelassene Anwendungsgebiet C3G. Aufgrund der klinischen Relevanz wird dabei die C3GN als zentrale Subform besonders berücksichtigt.	
Hoher Therapiedruck und Bedarf an zielgerichteter Therapie: Für Patientinnen und Patienten mit C3G besteht ein besonders hoher Therapiedruck. Die Erkrankung verläuft häufig progredient, die verfügbaren Standardstrategien sind nur begrenzt wirksam und Rückfälle nach zunächst erzielter Remission sind unter konventioneller immunsuppressiver Behandlung nicht selten [4, 9]. Bei ca. 40% der Patienten schreitet die Erkrankung innerhalb von 72 Monaten bis zur terminalen Niereninsuffizienz und Dialysepflichtigkeit voran [14, 15]. Hinzu kommt ein erhebliches Rezidivrisiko nach Nierentransplantation: In Übersichtsarbeiten werden Rezidivraten nach Transplantation von häufig über 60 % berichtet; ein aktueller Überblick nennt eine Rezidivrate von 66,7 % mit Transplantatverlust bei der Hälfte der rezidierten Fälle, während eine neuere Biopsiekohorte Rezidive bei 89 % der transplantierten Patientinnen und Patienten bereits nach median 33 Tagen zeigte [9, 10]. Insofern ist auch vor dem Hintergrund des Organmangels und durchschnittlicher Wartezeiten auf eine Spenderniere von 8+ Jahren klinisch hoch relevant.	

Stellungnehmer: [Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (Prof. Julia Weinman-Menke Uniklinik Heidelberg, Prof. Dr. Elke Neumann-Haefelin, Uniklinik Köln; Prof. Dr. Paul Brinkkötter, Uniklinik Köln, Prof. Dr. Anja Gaeckler, Uniklinik Essen)]

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Gerade diese Konstellation unterstreicht den Bedarf an einer krankheitsgerichteten Therapie, die proximal in die Dysregulation des alternativen Komplementwegs eingreift. Iptacopan hemmt Faktor B und adressiert damit den zentralen pathophysiologischen Mechanismus der Erkrankung. Aus klinisch-nephrologischer Sicht ist dies besonders relevant für Patientinnen und Patienten mit persistierender Proteinurie, progredientem eGFR-Verlust oder hohem Rezidivrisiko nach Transplantation, bei denen supportive oder unspezifisch immunsuppressive Strategien häufig nicht ausreichen [1, 9, 10]. Zusätzlich liegen inzwischen erste internationale Fallsammlungen und Fallberichte vor, die den Einsatz von Iptacopan auch außerhalb randomisierter Studien stützen. Aus Spanien wurden zwei real-world-Fälle einer rezidierten C3G nach Nierentransplantation mit initial exzellentem klinischem Ansprechen, gutem Sicherheitsprofil und fehlender signifikanter C3-Ablagerung in Kontrollbiopsien unter Faktor-B-Hemmung berichtet [11]. Ein weiterer Fallbericht aus Italien/Schweden beschreibt nach Transplantationsrezidiv eine deutliche klinische und laborchemische Besserung mit Rückgang von Proteinurie und Serumkreatinin unter Iptacopan [12]. Ergänzend wurde aus dem Vereinigten Königreich über einen erwachsenen Patienten mit C3GN im nativen Organ berichtet, bei dem sich nach Beginn einer	

Stellungnehmer: [Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (Prof. Julia Weinman-Menke Uniklinik Heidelberg, Prof. Dr. Elke Neumann-Haefelin, Uniklinik Köln; Prof. Dr. Paul Brinkkötter, Uniklinik Köln, Prof. Dr. Anja Gaeckler, Uniklinik Essen)]

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Compassionate-use-Therapie mit Iptacopan innerhalb von 5 Monaten eGFR, Albuminurie und Komplementparameter deutlich verbesserten [13]. Diese ersten internationalen Erfahrungen sind naturgemäß unkontrolliert, zeigen jedoch in ihrer Gesamtschau ein konsistentes, pathophysiologisch plausibles und klinisch ermutigendes Signal zugunsten von Iptacopan.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: [Prof. Dr. Elke Neumann-Haefelin, Uniklinik Köln; Prof. Dr. Paul Brinkkötter, Uniklinik Köln]

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.7 / Z. 316-333 und S. I.18 / Z. 737-757	Anmerkung: Die Nutzenbewertung stützt sich auf eine sehr kleine Teilpopulation (n = 18), um ein Add-on-Design gegenüber MMF + Glukokortikoiden abzubilden. Diese Subgruppe ist methodisch nachvollziehbar, bildet aber das zugelassene Anwendungsgebiet und die klinische Versorgung bei C3G/C3GN nur unvollständig ab. Die randomisierte Gesamtstudie APPEAR-C3G umfasst 74 Erwachsene mit konsistentem Wirksamkeitssignal auf Ebene der Gesamtpopulation [1, 2]. Bei der zum Vergleich herangezogenen Therapie mit MMF und Glukokortikoiden handelt es sich zwar um eine in Leitlinien empfohlene Therapie, deren Wirksamkeit jedoch nie in einer randomisierten, kontrollierten Studie belegt wurde. Vielmehr handelt es sich bei der Gabe von MMF im Rahmen der C3GN um einen sogenannten "off label" Einsatz. In der Zwischenzeit wurde ein weiteres Präparat für die C3G(N) zugelassen (Pegcetacoplan,	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: [Prof. Dr. Elke Neumann-Haefelin, Uniklinik Köln; Prof. Dr. Paul Brinkkötter, Uniklinik Köln]

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Aspaveli). Studien, die die Effekte von Iptacopan und Pegcetacoplan vergleichen, liegen bislang nicht vor Vorgeschlagene Änderung: Die Limitation der Teilpopulation sollte explizit als methodische Einschränkung der Ableitbarkeit - nicht als fehlender klinischer Effekt - beschrieben werden. Ergänzend sollte die Evidenz der randomisierten Gesamtpopulation zur Einordnung des therapeutischen Effekts dargestellt werden.	
S. I.7 / Z. 328-332	Anmerkung: Das IQWiG weist zutreffend darauf hin, dass eine 6-monatige Studiendauer bei langsam progredienter C3G zu kurz für harte patientenrelevante Endpunkte sein kann. Gerade daraus folgt jedoch, dass bei ultra-seltenen glomerulären Erkrankungen krankheitsnahe renale Verlaufsparemeter stärker berücksichtigt werden müssen [1, 5-7].	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: [Prof. Dr. Elke Neumann-Haefelin, Uniklinik Köln; Prof. Dr. Paul Brinkkötter, Uniklinik Köln]

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Vorgeschlagene Änderung: Ergänzung eines Hinweises, dass die fehlende Beobachtung harter Endpunkte innerhalb von 6 Monaten krankheitsspezifisch erwartbar ist und daher die Gesamtbewertung auf renale Surrogat- und Verlaufsparmeter sowie pathophysiologisch konsistente Biomarker gestützt werden sollte.	
S. I.25 / Z. 967- 989	Anmerkung: Die Nichtberücksichtigung der Proteinurie als patientenrelevanter Endpunkt ist aus methodischer IQWiG-Sicht begründet. Aus nephrologisch-klinischer Sicht ist Proteinurie bei C3G/C3GN jedoch ein zentraler Prognosemarker und Therapiezielparmeter. Aktuelle Daten zeigen, dass eine Abnahme der Proteinurie mit einem günstigeren Langzeitverlauf assoziiert ist; ein Delphi-Konsensus 2026 bewertet eine $\geq 50\%$ige Proteinurie-Reduktion über 6 Monate ausdrücklich als klinisch bedeutsam [5-7]. Gerade Veränderungen der Proteinurie im frühen Krankheitsverlauf wurden bei Patienten mit C3G mit dem Risiko einer terminalen	<i>Proteinurie (UPCR)</i> Der pharmazeutische Unternehmer legt für den Endpunkt Proteinurie (UPCR, basierend auf 24-Stunden-Sammelurin) mehrere Operationalisierungen, unter anderem die Veränderung des UPCR gegenüber Baseline, vor. Der Endpunkt stellt einen Laborparameter ohne direkten Symptombezug dar. Innerhalb des G-BA herrschen unterschiedliche Auffassungen darüber, ob die Proteinurie einen per se patientenrelevanten Endpunkt darstellt. Die Proteinurie stellt – wie auch im Stellungnahmeverfahren adressiert wurde - einen

Stellungnehmer: [Prof. Dr. Elke Neumann-Haefelin, Uniklinik Köln; Prof. Dr. Paul Brinkkötter, Uniklinik Köln]

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Niereninsuffizienz in Verbindung gebracht. In einer Studie mit 203 Patienten mit C3G waren Verringerungen des UPCR um entweder 50 % oder 50 mg/mmol (443 mg/g) vom Zeitpunkt der Diagnose bis zum 12. Monat mit einem geringeren Risiko für eine ESKD assoziiert. [12]. Vorgeschlagene Änderung: Die Proteinurie sollte zumindest als relevanter krankheitsnaher Surrogatparameter mit hoher klinischer Plausibilität anerkannt und in der Gesamtabwägung stärker gewichtet werden.	relevanten Parameter zur Therapiesteuerung im vorliegenden Anwendungsgebiet dar. Der pharmazeutische Unternehmer hat im Dossier keine Surrogatvalidierung vorgelegt. Er erwähnt in seinem Dossier auch keine Publikationen, die Validierungsstudien auf Basis von RCTs im Sinne einer Korrelationsanalyse zwischen einem Behandlungseffekt auf den Surrogatendpunkt und einem Behandlungseffekt auf einen patientenrelevanten Endpunkt darstellen. Stattdessen erwähnt er eine Publikation und einen Tagungsbeitrag, die auf Kohortenstudien beruhen. Es liegt jedoch keine fokussierte Recherche vor, welche die Vollständigkeit der Datengrundlage hinreichend sicherstellt. Auf Basis der vorliegenden Informationen ist daher keine Bewertung der Proteinurie als Surrogatendpunkt möglich. Der Endpunkt Proteinurie wird daher nur ergänzend dargestellt.
S. I.27 / Z. 1039- 1059	Anmerkung: Die fehlende formale Verwertbarkeit der patientenberichteten Endpunkte ist vor allem durch fehlende Baselinewerte im	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: [Prof. Dr. Elke Neumann-Haefelin, Uniklinik Köln; Prof. Dr. Paul Brinkkötter, Uniklinik Köln]

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Placeboarm bedingt. Dies ist ein relevantes methodisches Problem, sollte jedoch nicht zu einer Abwertung der übrigen konsistenten renalen und biologischen Effekte führen [2]. Vorgeschlagene Änderung: Klarstellung, dass für Fatigue, Gesundheitszustand und Lebensqualität keine belastbare formale Ableitung möglich ist, die fehlende Verwertbarkeit aber nicht als Gegenbeleg gegen einen klinischen Nutzen interpretiert werden darf.	
S. I.33 / Z. 1261-1279 und S. I.34 / Z. 1284-1298	Anmerkung: Die Formulierung "Zusatznutzen nicht belegt" ist formal korrekt, birgt aber das Risiko einer inhaltlichen Gleichsetzung mit "kein klinischer Nutzen". Die vorliegenden Daten zeigen ein konsistentes und aus nephrologischer Sicht hoch relevantes Wirksamkeitssignal auf Proteinurie, Komplementaktivität, Histologie und explorativem eGFR-Verlauf bei guter Verträglichkeit [1, 2]. Dabei sollte	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: [Prof. Dr. Elke Neumann-Haefelin, Uniklinik Köln; Prof. Dr. Paul Brinkkötter, Uniklinik Köln]

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	ausdrücklich auch der hohe Therapiedruck der betroffenen Population berücksichtigt werden: C3G/C3GN ist mit progressivem Funktionsverlust, limitierten Standardtherapien und einem hohen Rezidivrisiko nach Nierentransplantation verbunden, sodass für Patientinnen und Patienten mit progredientem Verlauf ein besonderer Bedarf an zielgerichteter Komplementhemmung besteht [9, 10]. Hinzu kommen erste internationale Fallberichte und Fallsammlungen, die gerade bei Transplantationsrezidiven und bei schwer behandelbaren Verläufen ein klinisch überzeugendes Ansprechen auf Iptacopan beschreiben [11-13]. Vorgeschlagene Änderung: Ergänzende Formulierung im Sinne von: "Aus methodischen Gründen ließ sich ein patientenrelevanter Zusatznutzen formal nicht sicher ableiten. Die Gesamtheit der vorliegenden Evidenz - bestehend aus der randomisierten APPEAR-C3G-Studie, der Phase-2-/Extensionsdatenlage sowie ersten internationalen Fallserien und Fallberichten - spricht jedoch deutlich für einen klinisch relevanten Nutzen von Iptacopan. Die konsistenten Effekte auf Proteinurie,	

Stellungnehmer: [Prof. Dr. Elke Neumann-Haefelin, Uniklinik Köln; Prof. Dr. Paul Brinkkötter, Uniklinik Köln]

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Komplementaktivität, Histologie und Nierenfunktionsverlauf bei zugleich guter Verträglichkeit stellen vor dem Hintergrund des hohen therapeutischen Bedarfs und des erheblichen Rezidivrisikos nach Nierentransplantation einen bedeutsamen therapeutischen Fortschritt dar."	

Literaturverzeichnis

1. Kavanagh D, Bomback AS, Vivarelli M, Nester CM, Remuzzi G, Zhao MH, Wong EKS, Wang Y, Krishnan I, Schuhmann I, Trapani AJ, Webb NJA, Meier M, Israni RK, Smith RJH. Oral iptacopan therapy in patients with C3 glomerulopathy: a randomised, double-blind, parallel group, multicentre, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet*. 2025;406(10512):1587-1598. doi:10.1016/S0140-6736(25)01148-1.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Iptacopan (Komplement-3-Glomerulopathie). Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung A25-157. Stand 11.03.2026. Verfügbar über den G-BA.
3. Smith RJH, Appel GB, Blom AM, Cook HT, D'Agati VD, Fakhouri F, Fremieux-Bacchi V, Józsi M, Kavanagh D, Lambris JD, Noris M, Pickering MC, Remuzzi G, Rodriguez de Córdoba S, Sethi S, van der Vlag J, Zipfel PF, Nester CM. C3 glomerulopathy - understanding a rare complement-driven renal disease. *Nat Rev Nephrol*. 2019;15(3):129-143. doi:10.1038/s41581-018-0107-2.
4. Noris M, Remuzzi G. C3G and Ig-MPGN - treatment standard. *Nephrol Dial Transplant*. 2024;39(2):202-214. doi:10.1093/ndt/gfad182.
5. Caravaca-Fontán F, Caverio T, Díaz-Encarnación M, et al. Clinical Profiles and Patterns of Kidney Disease Progression in C3 Glomerulopathy. *Kidney360*. 2023;4(5):659-672. doi:10.34067/KID.0000000000000115.
6. Caravaca-Fontán F, Fakhouri F, Licht C, Pickering MC, Schaefer F, Wong E. Delphi Consensus on Surrogate End Points in C3 Glomerulopathy and Primary Immune Complex-Mediated Membranoproliferative Glomerulonephritis. *Kidney Int Rep*. 2026;11(2):103671. doi:10.1016/j.ekir.2025.10.028.
7. Caravaca-Fontán F, Fakhouri F, Pickering MC, Lionikaite V, Baird A, Horneff R, López-Lázaro L, Quintana-Gallardo L, Rich C. Clinical Presentation, Treatment Patterns, Burden of Disease, and the Association of Proteinuria with Clinical Outcomes in C3 Glomerulopathy and Primary Immune Complex Membranoproliferative Glomerulonephritis: A Systematic Review. *Nephron*. 2026;150(1):25-40. doi:10.1159/000548245.
8. AWMF. S3-Leitlinie Diagnose und Therapie von Glomerulonephritiden. Registernummer 090-003, Version 2025. Verfügbar unter register.awmf.org.
9. Magliulo EK, Ravipati P. C3 Glomerulopathy: A Current Perspective in an Evolving Landscape. *Glomerular Dis*. 2024;4(1):200-210. doi:10.1159/000542354.
10. Tarragón B, Peleg Y, Jagannathan G, Sekulic M, Chang JH, Cohen DJ, Crew RJ, Dube GK, Fernandez HE, Husain SA, et al. C3 Glomerulopathy Recurs Early after Kidney Transplantation in Serial Biopsies Performed within the First 2 Years after Transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2024;19(8):1005-1015. doi:10.2215/CJN.0000000000000474.
11. Escudero-Saiz VJ, Gonzalez A, de Lorenzo A, Quintana LF, Rodas L, Ortega R, Arias-Cabrales C, Goicoechea M, Moreso F, García-Carro C, et al. Factor B Inhibition with Iptacopan

in Recurrent C3 Glomerulopathy Following Kidney Transplant: A Report of Two Cases. *Kidney Med.* 2024;6(6):100823. doi:10.1016/j.xkme.2024.100823.

12. Troise D, Infante B, Mercuri S, Rossini M, Gesualdo L, Stallone G. Successful Management of C3 Glomerulopathy Recurrence Post-Kidney Transplantation with Iptacopan: A Case Report. *Int J Mol Sci.* 2025;26(11):5053. doi:10.3390/ijms26115053.

13. Groome C, Fairweather J, Naraynsingh R, MacLeod A, Moffat C. Rare disease, novel approach: C3GN and Iptacopan. *Nephrol Dial Transplant.* 2024;39(Suppl 1):gfae069-0457-2187. doi:10.1093/ndt/gfae069.457.

14. Masoud S, Wong K, Pitcher D, Downward L, Proudfoot C, Webb NJA, RaDaR Consortium, Wong EKS, Gale DP: Quantifying association of early proteinuria and estimated glomerular filtration rate changes with long-term kidney failure in C3 glomerulonephritis using the United Kingdom RaDaR registry. *Kidney Int* 2025 Sep;108(3):455-469. doi: 10.1016/j.kint.2025.06.003.Epub 2025 Jun 27.

15. Bomback AS, Santoriello D, Avasare RS, Regunathan-Shenk R, Canetta PA, Ahn W, Radhakrishnan J, Marasa M, Rosenstiel PE, Herlitz LC, Markowitz GS, D'Agati V, Appel GB: C3 glomerulonephritis and dense deposit disease share a similar disease course in a large United States cohort of patients with C3 glomerulopathy. *Kidney Int* 2018 Apr;93(4):977-985. doi: 10.1016/j.kint.2017.10.022.Epub 2018 Jan 6.

5.6 Stellungnahme von Prof. Dr. Wiesener/Uniklinik Erlangen

Datum	<< 06.April.2026 >>
Stellungnahme zu	<< Iptacopan/Fabhalta >>
Stellungnahme von	<<Prof. Dr. Wiesener/Uniklinik Erlangen >>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Wiesener

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Neue Auswertung Iptacopan mit Vergleichsgruppe MMF und Steroide (9 vs 9 Patienten); aus meiner Sicht nicht zulässig. C3G hatte bis dato keinerlei zugelassene Therapie. Die bisherigen Empfehlungen zur Behandlung waren rein supportiver Natur, die i.d.R. wenig Nutzen hatten. MMF und Steroide sind bei der C3G ungerichtet; greifen in die Komplementaktivierung nicht ein. Wenn überhaupt vermochten sie ggf. nur die resultierende Inflammation etwas zu verringern (nie gezeigt). Es gibt keinerlei Daten, die belegen können, dass der Patient prognostisch von dieser Therapie profitiert. Die einzig sinnvolle Vergleichsgruppe für eine Zulassungsstudie mit Iptacopan war somit Placebo, auf der Grundlage und additiv zu der empfohlenen supportiven Therapie. Genauso war die Appeal Studie konzipiert und im Vorfeld von der FDA und der EMA auch als zulassungsrelevant akzeptiert (korrekt?). Bei der ultra-seltenen Erkrankung C3G wurden 72 Patienten in die Studie untersucht (2 x 36) und somit signifikante Unterschiede aufgezeigt. Im Nachhinein die Gruppen zu zerpfücken und kleinste Subgruppen analysieren zu wollen, ist aus meiner Sicht destruktiv und inhaltlich sowieso falsch. Zukünftig sollte Iptacopan mit dem kürzlich zugelassenen Komplementinhibitor Pegcetacoplan untersucht werden. Nur dieser Vergleich wäre aus meiner Sicht eine sinnvolle Nutzenbewertung.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
Proteinurie als Surrogatparameter; mehr als 50% der Patienten mit C3G erreichen nach ca. 10 Jahren ein Nierenversagen. Die Mortalität durch die Nierenerkrankung ist sekundärer Natur und benötigt noch mehr Zeit. Diese Endpunkte für eine Studie wären ideal, würden aber eine Studiendauer von etwa 2 Jahrzehnten benötigen und sind somit nicht	<i>Proteinurie (UPCR)</i> Der pharmazeutische Unternehmer legt für den Endpunkt Proteinurie (UPCR, basierend auf 24-Stunden-Sammelurin) mehrere Operationalisierungen, unter anderem die Veränderung des UPCR gegenüber Baseline, vor.

Stellungnehmer: Prof. Dr. Wiesener

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
durchführbar. Diese dennoch zu fordern, ist destruktiv und würde den medizinischen Fortschritt aufhalten. Insofern müssen andere klinische Parameter gefunden werden, die als Endpunkte herangezogen werden. Die Proteinurie ist seit einigen Jahren als Patienten-relevanter Endpunkt für verschiedene glomeruläre / proteinurischen Erkrankungen international akzeptiert, da sie sowohl Indikator der glomerulären Schädigung ist, als auch ein Motor der CKD Progression darstellt. Aus dem Grund gab es auf Grundlage der Proteinurie als primären Endpunkt oder aber begleitend kritisches Kriterium in den letzten Jahren weltweit zahlreiche Zulassungen (Sparsentan und Nefecon bei der IgA Nephropathie, Obinutuzumab bei der Lupus Nephritis, Iptacopan bei IgA Nephritis). Zahlreiche weitere Studien mit neuen Substanzen und der Proteinurie als primären Endpunkt stehen kurz vor der internationalen Zulassung (z.B. Atrasentan, BAFF/April Inhibitoren). Die besten Daten, die die Proteinurie als bedeutsamen klinischen Parameter belegen bestehen in der IgA Nephropathie (Zitat A. Thompson et al., cJASN 2019). Dieses ist nicht verwunderlich, da die IgAN mit Abstand die häufigste glomeruläre Erkrankung darstellt, wo solche Daten überhaupt nur wissenschaftlich dargestellt werden können. Für eine ultraseltene Erkrankung wie C3G sind solche Erhebungen nicht notwendig. Allerdings ist davon auszugehen, dass sie auch auf die C3G übertragbar sind.	Der Endpunkt stellt einen Laborparameter ohne direkten Symptombefund dar. Innerhalb des G-BA herrschen unterschiedliche Auffassungen darüber, ob die Proteinurie einen per se patientenrelevanten Endpunkt darstellt. Die Proteinurie stellt – wie auch im Stellungnahmeverfahren adressiert wurde - einen relevanten Parameter zur Therapiesteuerung im vorliegenden Anwendungsgebiet dar. Der pharmazeutische Unternehmer hat im Dossier keine Surrogatvalidierung vorgelegt. Er erwähnt in seinem Dossier auch keine Publikationen, die Validierungsstudien auf Basis von RCTs im Sinne einer Korrelationsanalyse zwischen einem Behandlungseffekt auf den Surrogatendpunkt und einem Behandlungseffekt auf einen patientenrelevanten Endpunkt darstellen. Stattdessen erwähnt er eine Publikation und einen Tagungsbeitrag, die auf Kohortenstudien beruhen. Es liegt jedoch keine fokussierte Recherche vor, welche die Vollständigkeit der Datengrundlage hinreichend sicherstellt. Auf Basis der vorliegenden Informationen ist daher keine Bewertung der Proteinurie als Surrogatendpunkt möglich. Der Endpunkt Proteinurie wird daher nur ergänzend dargestellt.
- Die Nutzenbewertung des IQWiG kommt zu der Bewertung, dass Iptacopan keinen Zusatznutzen hat. Zusatznutzen gegenüber was? Es gab bis vor kurzem keine andere zugelassene oder auch wirksame Therapie. Iptacopan hat erstmals additiv zu der empfohlenen	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Prof. Dr. Wiesener

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
supportiven Behandlung im Vergleich zu Placebo gezeigt, dass es wirksam ist und dieses bei guter Verträglichkeit.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Wiesener

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

A. Thompson et al., cJASN 2019: doi: <https://doi.org/10.2215/CJN.08600718>

5.7 Stellungnahme vom vfa – Verbandforschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	07.04.2026
Stellungnahme zu	Iptacopan (Fabhalta)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verbandforschender Arzneimittelhersteller e.V.</i> <i>Charlottenstraße 59</i> <i>10117 Berlin</i> Tobias Herden, Paul Bussilliat

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hintergrund Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 16. März 2026 eine Nutzenbewertung zu Iptacopan (Fabhalta) von Novartis Pharma GmbH veröffentlicht. Iptacopan ist zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit Komplement-3 Glomerulopathie. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA Mycophenolatmofetil in Kombination mit Kortikosteroiden fest. Das IQWiG unterteilt bei der Bewertung des Zusatznutzens in zwei Teilfragestellungen: Für a) Iptacopan als Add-on Therapie zu Mycophenolatmofetil und Glukokortikoiden sei ein Zusatznutzen anhand der Ergebnisse der herangezogenen Studie nicht belegt; für b) Monotherapie Iptacopan läge keine relevante Studie vor, weshalb auch hier der Zusatznutzen als nicht belegt bewertet wird. Ein Zusatznutzen wird vom Hersteller für diese Population nicht beansprucht.	
Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweck-mäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerfO:	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
„Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



**gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses**

hier: Iptacopan

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 27. April 2026

von 13:52 Uhr bis 14:49 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Novartis GmbH**:

Herr Wasmuth

Frau Budden

Herr Jeratsch

Herr Melzer

Angemeldete Teilnehmende der **Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGFN)**:

Frau Prof. Dr. Neumann-Haefelin

Frau Prof. Dr. Gäckler

Angemeldeter Teilnehmender der **Uniklinik Erlangen**:

Herr Prof. Dr. Wiesener

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Roche Pharma AG**:

Frau Dr. Ellinghausen

Herr Dr. Schwerderer

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Swedish Orphan Biovitrum GmbH**:

Herr Dr. Walter

Herr Hohmann

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Novo Nordisk Pharma GmbH**:

Frau Dr. Kuckelsberg

Frau Wagenschieber

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 13:52 Uhr

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Meine sehr geehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Es geht in unserer Anhörungstagesordnung weiter, erneut mit dem Wirkstoff Iptacopan. Da nicht alle Teilnehmer mit der vorherigen Anhörung identisch sind, kurz denen, die neu dazugekommen sind, einen schönen sonnigen Montagnachmittag. Mein Name ist Jörg Niemann. Ich bin stellvertretendes unparteiisches Mitglied im Gemeinsamen Bundesausschuss und stellvertretender Vorsitzender des Unterausschusses Arzneimittel. Ich vertrete heute Herrn Professor Hecken.

Wie gesagt, bezieht sich die Anhörung auf den Wirkstoff Iptacopan, jetzt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Komplement-3-Glomerulopathie, C3G. Den Rest dieser ausführlichen Beschreibung, denke ich, muss ich nicht ausdrücklich noch einmal vortragen, er ist allen hier bekannt. Es handelt sich um eine Neubewertung, da es ein Orphan ist und die 30 Millionen-Euro-Grenze überschritten wurde.

Wir haben schriftliche Stellungnahmen erhalten zunächst vom pharmazeutischen Unternehmer Novartis Pharma, von weiteren Herstellern, namentlich Roche Pharma, Swedish Orphan Biovitrum, Novo Nordisk Pharma, von den Klinikern und Fachgesellschaften von der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie und Herrn Professor Dr. Wiesener von der Uniklinik Erlangen sowie vom vfa, dem Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Bei unseren Anhörungen wird ein Wortprotokoll geführt. Hierfür müssen wir feststellen, wer an der Anhörung teilnimmt. Ich werde das im Einzelnen aufrufen und bitte Sie, das jeweils zu bestätigen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Novartis müssten anwesend sein Herr Wasmuth, Frau Budden, Herr Jeratsch und Herr Melzer, für die Deutsche Gesellschaft für Nephrologie Frau Professor Dr. Neumann-Haefelin und Frau Professor Dr. Gäckler, für die Uniklinik Erlangen Herr Professor Dr. Wiesener, für Roche Pharma Frau Dr. Ellinghausen und Herr Dr. Schwerderer, für Swedish Orphan Biovitrum Herr Dr. Walter und Herr Hohmann, für Novo Nordisk Pharma Frau Dr. Kuckelsberg und Frau Wagenschieber sowie für den vfa Herr Bussilliat. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Damit können wir jetzt in die inhaltliche Beratung eintreten, und ich übergebe das Wort dem pharmazeutischen Unternehmer. Ich nehme an, Herr Wasmuth, dass Sie das wieder machen werden.

Herr Wasmuth (Novartis): Genau, Herr Niemann, das werde ich wieder übernehmen. – Herzlichen Dank für die Einladung zur heutigen zweiten Anhörung. Ein Teil hat sich gerade bei Iptacopan und der PNH gesehen. Ich möchte für alle, die nicht dabei waren, unser komplettes Team vorstellen: zu meiner Rechten Herr Jeratsch für die Statistik, daneben Frau Budden für C3G aus der Medizin, Herr Melzer ist weiterhin dabei für das Dossier, und mein Name ist Timo Wasmuth, ich bin bei Novartis für die AMNOG-Dossiers verantwortlich.

Es geht heute zum zweiten Mal um Iptacopan, der Handelsname immer noch Fabhalta. Iptacopan ist seit März 2025 zur Behandlung der erwachsenen Patienten mit Komplement-3-Glomerulopathie, kurz C3G, zugelassen. Wir kommen aber erst heute zur Anhörung zusammen, weil das Orphan-Verfahren zur Nutzenbewertung unterbrochen wurde und nun eine Vollbewertung stattfindet.

In der heutigen Anhörung möchte ich gerne auf drei Aspekte eingehen: zunächst das Krankheitsbild und den Therapiestandard, zweitens die Studienergebnisse unserer Zulassungsstudie, der APPEAR-C3G-Studie, und drittens zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Zunächst zum Krankheitsbild: Die C3G ist eine seltene, chronisch progressive Erkrankung an der Niere. Patienten mit C3G erhalten ihre Diagnose oft bereits als Jugendliche oder als junge Erwachsene. Die C3G verläuft leider unaufhaltsam und irreversibel. Bei circa der Hälfte der Patienten verschlechtert sich die Nierenfunktion, die Filterfunktion innerhalb von zehn Jahren so stark, dass es zu einem Nierenversagen kommt. Das heißt, ohne Dialyse oder ohne eine Nierentransplantation sterben diese Patienten. Selbst mit einer Nierentransplantation besteht die Grunderkrankung C3G weiter. Es ist sogar so, dass bei mehr als der Hälfte die Erkrankung an der transplantierten Niere erneut auftritt.

Ursächlich dafür und für die Entstehung der Erkrankung ist eine Überaktivierung des Komplementsystems. Bei C3G ist es der sogenannte alternative Signalweg, der überaktiv ist. Dadurch wird das Komplementprotein C3 übermäßig aktiviert und lagert sich in den Filtern der Niere ein, den sogenannten Glomeruli. Die Folge sind Entzündungen und Störungen der Nierenfilter, und die Glomeruli werden irreversibel beschädigt und vernarben dann. Die Folge ist, dass Eiweiß im Harn austritt, man spricht von Proteinurie. Wie wir gehört haben, tritt diese Krankheit schon bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen auf. Diese haben noch sehr viele gesunde Glomeruli mit einer hohen Filtrationsleistung, was dazu führt, dass sich diese Zerstörung oft erst allmählich bemerkbar macht.

Der Leidensdruck der Patienten ist sehr hoch, und viele gehen erstmals zum Arzt, weil ihr Urin durch die Proteinurie schaumig oder durch die Hämaturie sichtbar durch Blut verfärbt ist. Erst wenn die Nieren schon beinahe versagen, treten vermehrte Symptome auf. Das können Ödeme sein, die sehr schmerzhaft sind, Antriebslosigkeit oder auch Depressionen. Nur eine frühzeitige und dauerhafte Behandlung kann diesen Verlauf verlangsamen und die Nierenfunktion so lange wie möglich erhalten.

Bis vor Kurzem gab es noch keine Arzneimittel, die speziell zur Behandlung der C3G zugelassen waren. In der Folge wurden bisher vor allem die Symptome, das heißt Bluthochdruck, Hyperlipidämie, Proteinurie und Ödeme, behandelt oder aber Immunsuppressiva Off-Label verabreicht. Die Datenlage zu all diesen Therapiemethoden ist sehr schlecht; denn es gibt keine Evidenz aus RCT. Man kann das in der seit Kurzem verfügbaren neuen deutschen S3-Leitlinie nachlesen. Zusätzlich gehen gerade diese immunsuppressiven Therapien wie MMF und Kortikosteroide mit teilweise erheblichen Risiken und Nebenwirkungen einher. Darauf verweist auch die KDIGO-Leitlinie explizit.

Iptacopan war das erste Arzneimittel, das speziell für diese seltene und schwere Erkrankung zugelassen wurde. Die EMA hat im Zulassungsverfahren anerkannt, dass mit Ausnahme von Iptacopan bei der C3G keine zugelassene Therapieoption vorlag. Daher hat die EMA für Iptacopan eine sogenannte Prime Designation vergeben, die den hohen ungedeckten Bedarf und das Potenzial von Iptacopan würdigt.

Das führt mich zu meinem zweiten Punkt, den Studienergebnissen zu Iptacopan aus der Zulassungsstudie APPEAR-C3G. Die APPEAR-C3G ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde und placebokontrollierte Studie und untersucht die Wirksamkeit und Sicherheit von Iptacopan im Vergleich zu Placebo bei insgesamt 74 Patienten.

Welche Ergebnisse zeigen sich? Es zeigen sich signifikante Vorteile bei der Reduktion der Proteinurie. Die glomeruläre Filtrationsrate wurde stabilisiert. Gleichzeitig zeigt Iptacopan ein günstiges Sicherheitsprofil: Es gab keine Todesfälle, die Patienten blieben bei der Therapie, und die Mehrzahl der UE war leicht bis mittelschwer. Durch die Stabilisierung der Filtrationsrate und die Abnahme der Proteinurie unter Iptacopan wurde somit zum ersten Mal überhaupt für eine Therapie ein positives Risiko-Nutzen-Verhältnis in der Behandlung der C3G in einer randomisierten Studie gezeigt.

Nun komme ich zum letzten Punkt meines Eingangsstatements, zur zweckmäßigen Vergleichstherapie: Im Oktober 2024 hat der G-BA in einem Beratungsgespräch MMF und Kortikosteroide als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das war zu einem Zeitpunkt,

als außer Iptacopan noch keine anderen zugelassenen Therapieoptionen vorlagen. Heute ist die Situation eine komplett andere. Neben Iptacopan ist mittlerweile ein zweiter Komplementinhibitor, das Pegcetacoplan, zugelassen. Daher ist aus unserer Sicht Pegcetacoplan jetzt die zweckmäßige Vergleichstherapie.

Lassen Sie mich hierzu kurz auf die vier Kriterien der Verfahrensordnung dazu eingehen: Erstens. Das Arzneimittel muss grundsätzlich eine Zulassung im Anwendungsgebiet haben. Dies trifft nur auf Pegcetacoplan zu, das neben Iptacopan als Therapie der C3G zugelassen ist. Nicht zugelassene Therapien würden nur dann infrage kommen, wenn sie der zugelassenen Therapie regelhaft vorzuziehen sind. Zur Behandlung der C3G kommen keine nichtmedikamentösen Therapien infrage.

Drittens. Die Bewertung des patientenrelevanten Nutzens von Pegcetacoplan durch den G-BA hat bereits begonnen. Es ist auch ein Orphan-Verfahren. Viertens. Nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse kann nur Pegcetacoplan zVT sein; denn nur Pegcetacoplan hat neben Iptacopan in einer randomisierten Studie im vorliegenden Anwendungsgebiet den Nachweis der Wirksamkeit erbracht.

Lassen Sie mich zusammenfassen: Auch wenn es keine Daten gibt, die für die Nutzenbewertung verlässliche Aussagen über den Zusatznutzen von Iptacopan gegenüber Pegcetacoplan erlauben, so ist dennoch eines klar: Die Patienten mit C3G haben seit der Zulassung erstmals eine kausale Therapie. Sie haben erstmals die Möglichkeit, dass ihre Nierenfunktion möglichst lange erhalten bleibt. Sie haben erstmals ein möglichst langes normales Leben. Für die Versorgung dieser Patienten ist Iptacopan daher eine relevante Therapieoption. – Vielen Dank. Wir stehen nun für Ihre Fragen gerne zur Verfügung.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Wasmuth. – In dieser Richtung möchte ich vertiefend eine Frage an die Kliniker richten. Sie sind in Ihrer Stellungnahme darauf eingegangen, dass Patientinnen und Patienten mit einer C3G bislang Off-Label mit MMF und Glucocorticoiden behandelt wurden. Nun stehen mit den Wirkstoffen Iptacopan und wie angesprochen Pegcetacoplan neue Therapieoptionen zur Verfügung. Können Sie bitte vor dem Hintergrund der nun verfügbaren neuen Optionen erläutern, welchen Stellenwert MMF und Glucocorticoide als Behandlungsoption weiterhin einnehmen werden bzw. derzeit haben? Wer kann und möchte von den Klinikern etwas dazu sagen? – Herr Wiesener, bitte.

Herr Prof. Dr. Wiesener (Uniklinik Erlangen): Das ist eine völlig berechtigte Frage, die wir immer wieder diskutieren. Im Grunde genommen haben wir jetzt zwei zugelassene Substanzen, der Rest ist nicht zugelassen, inklusive des Prednisolon. Insofern, wenn man genau den Aspekt berücksichtigt, stellt sich hier eigentlich keine Frage. Ich kann nur aus privater Sicht sagen, ich habe bisher noch keinen Patienten zufriedenstellend mit MMF behandeln können. Das Prednisolon wirkt in sehr hohen Dosierungen, aber das toleriert der Patient nicht mittelfristig und schon gar nicht langfristig, sodass das hier nicht in die Reihe zu stellen ist.

Ich glaube, dass das MMF von Expertenmeinung überhaupt in diese Rangfolge gestellt wurde, war ein wenig Ausdruck der Verzweiflung. Niemand hat, glaube ich, bisher wirklich einen durchschlagenden Effekt gesehen, und wir werden das sehr schnell in Zukunft lassen, jetzt, wo wir gerichtete Therapien haben. So wäre meine Einschätzung.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Wiesener. – Frau Dr. Neumann-Haefelin, bitte.

Frau Prof. Dr. Neumann-Haefelin (DGFN): Ich schließe mich dem vollkommen an. Zu dem Stellenwert der Steroide: Wenn man sich die Population anschaut, und das wurde eingangs beschrieben, das sind in der Regel relativ junge Patienten. Das heißt, diese Patienten werden eine hochdosierte Steroidtherapie mit sehr hohen Nebenwirkungen erkaufen, sowohl metabolisch als auch langfristig. Das MMF, da gebe ich Herrn Wiesener vollkommen recht, kam, glaube ich, in dem Zusammenhang eher aus der Verzweiflung gerade dieser

Notwendigkeit, dass die Patienten in der Regel ein voranschreitendes Nierenversagen erleiden, diesem Leidensdruck etwas anzubieten, wobei sich unsere Erfahrung, glaube ich, mit dem von Herrn Wiesener deckt, dass der therapeutische Nutzen relativ gering ist, aber man es aus der Notwendigkeit heraus doch versucht und wir nun ganz klar den Einsatz der Komplementinhibitoren, insbesondere von Iptacopan, sehen.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Damit eröffne ich die Fragerunde. Wer hat Fragen? – Frau Preukschat vom IQWiG, bitte.

Frau Preukschat: Ich habe eigentlich keine Frage, aber eine Anmerkung. Da sich niemand anderes gemeldet hat, dachte ich, ich nutze die Gelegenheit für diese Anmerkung. Wir haben die Stellungnahmen auch aufmerksam gelesen, haben gesehen, dass dort teils, nicht von pU-Seite, sondern von anderer Seite beschrieben wird, wir würden unüberwindbare Hürden bei dieser seltenen Erkrankung aufstellen. Ich glaube, ich habe an einer Stelle – von Herrn Wiesener war es, glaube ich – das Wort „destruktiv“ gelesen. Deshalb wollte ich gerne einige hoffentlich konstruktive Anmerkungen machen, wie wir uns Studien und Endpunkte in diesem doch schwierigen Indikationsgebiet vorstellen würden.

Die Frage, was die zVT ist und sollte man die Teil- oder die Gesamtpopulation betrachten, würde ich an der Stelle aussparen, weil die Festlegung und die Entscheidung der zweckmäßigen Vergleichstherapie beim Gemeinsamen Bundesausschuss liegen. Das heißt, ich beschränke mich jetzt auf die Surrogat-Endpunkte.

Unser Wunsch wäre, dass wir uns auf die Daten konzentrieren und über diese diskutieren. Das heißt, die Frage aus Sicht der Nutzenbewertung, die wir haben, ist: Verbessert Iptacopan gegenüber der zVT, welche es nun auch immer ist, den Verlauf in dieser vorliegenden seltenen Nierenerkrankung in Bezug auf aus Nutzenbewertungssicht eindeutig patientenrelevante Endpunkte? Wir sehen absolut, dass wir für die Beantwortung dieser Frage dringend aussagekräftige Surrogat-Endpunkte brauchen. Wir fordern hier keine RCT mit fünf, sechs, sieben Jahren Dauer, aber wir brauchen Endpunkte, bei denen wir uns sicher sind, wenn wir einen Effekt auf das Surrogat sehen, das ist hier in der Gesamtpopulation bei der Proteinurie der Fall, uns wirklich sicher sind, dass wir gleichzeitig einen Effekt auf die langfristigen Nierenendpunkte haben.

Das heißt, die Frage ist: Kann der Surrogat-Endpunkt in einer klinischen Studie verwendet werden, um den Effekt der neuen Intervention auf den uns interessierenden eigentlichen Endpunkt vorherzusagen? Diese Frage wollen wir mit einer gewissen Sicherheit beantworten. Das ist noch etwas anderes, denke ich, als die Zulassungsentscheidung. Darüber möchte ich kein Urteil fällen, aber ich finde es absolut nachvollziehbar, dass man auch in diesen seltenen Erkrankungen sagt, hier wollen wir neue Medikamente mit einer hohen Unsicherheit auf der Basis von Surrogatmarkern zulassen. Das ist eine Entscheidung, die man als Gesellschaft, als Behörde zusammen treffen kann. Aber das ist etwas anderes als die Frage der Nutzenbewertung, bei der wir sicher sein wollen, dass letztlich patientenrelevante Endpunkte wirklich positiv beeinflusst werden.

Wir kommen bei diesen Diskussionen – und das zuletzt häufiger in den Anhörungen – immer wieder an den Punkt, an dem es, glaube ich, schwer zu verstehen ist, wie es sein kann, dass ein Marker prognostisch gut geeignet ist, aber letztlich nicht klar ist, ob er wirklich ein gutes Surrogat in den klinischen Studien ist. Das ist dieses Surrogat-Paradox. Das ist genau der Grund, warum dieser Rückschluss nicht so eindeutig möglich ist, warum wir nicht auch irgendwelche Konsensuspapiere, wie sie hier, glaube ich, teilweise zitiert wurden, wo man sich einig ist, das ist ein wichtiger Parameter für das Therapieansprechen – – Das ist etwas anderes als ein Nachweis, dass ein Surrogat-Endpunkt in klinischen Studien akzeptiert werden kann.

Jetzt möchte ich gerne ausführen, was zunächst Endpunkte wären, die das IQWiG akzeptieren würde und die ein Surrogat hervorsagen müsste. Das ist zum Beispiel den Finerenon-Projekten zu entnehmen, das ist nicht nur die Nierentransplantation, das sind auch andere

Nierenendpunkte, ganz wichtig, die Verdopplung des Serumkreatinins ist es nur bei niedrigen Baselinewerten. Das heißt, erst wenn das unter eine eGFR von unter 30 fällt, sagen wir, das ist für den Patienten sicher spürbar. Dieses Problem, dass diese Verdopplung des Serumkreatinins in diese ganzen Surrogatvalidierungen eingeht, das ist unser Grundproblem bei den bisherigen indikationsübergreifenden Validierungsansätzen für Surrogate, die wir sehen. Es gibt wirklich gute Ansätze zu eGFR von Inker, zu Proteinurie gibt es, glaube ich, etwas schwächere, indikationsübergreifende Ausarbeitungen. Aber das Problem in all diesen Analysen ist, dass dort Endpunkte als primäre Endpunkte eingehen, die für uns nicht sicher patientenrelevant sind.

Wir würden uns sehr gerne diese Surrogat-Validierung anschauen. Das ist ein Plädoyer, vielleicht für andere pU, die zuhören, für den vfa. Das heißt, wir finden diese Validierungsansätze grundsätzlich gut. Diese eGFR-Validierung ist ein toller Ansatz. Aber Sie müssen uns diese Daten vorlegen und Sie müssen dann unsere methodischen Anforderungen an die patientenrelevanten Endpunkte berücksichtigen, die vorhergesagt werden, die ich gerade beschrieben habe. Ich hoffe, dass uns diese Endpunkte irgendwann vorgelegt werden.

Um noch einmal zurück zu der vorgelegten Studie zu kommen: Hier hat sich der Hersteller entschieden, uns keine Surrogat-Validierung sowohl für die eGFR als auch für die Proteinurie vorzulegen. Das ist schade, wir hätten uns das gerne angesehen. Ich weiß, es ist kein Effekt in der eGFR, aber kombiniert damit wäre die Frage: Hätte man die Studie nicht vielleicht doch noch ein wenig länger machen können, um in der eGFR etwas zu sehen? Ich habe gesehen, dass Sie im EPAR argumentiert haben, dass das zu Rekrutierungsproblemen geführt hat.

Ich komme jetzt zum Ende. Entschuldigung für meinen langen Beitrag, aber ich muss sagen, mir liegt dieses Thema am Herzen, und wir wollen nicht als destruktiv wahrgenommen werden. Deshalb führe ich ein wenig länger aus.

Ich bin bisher nur auf die Validierungsansätze über RCT eingegangen. Es gibt auch die Möglichkeit, das können Sie den Hepatitis-C-Bewertungen entnehmen und ich denke, das wissen Sie auch, der Validierung über Kohortenstudien, wie sie vielleicht bei der Proteinurie besser möglich wären und auch in dieser Indikation oder in verwandten Indikationen möglich wären. Das heißt, Sie müssten uns Daten vorlegen, dass beispielsweise eine 50-prozentige Reduktion in der Proteinurie langfristig zu deutlich besseren Nierenendpunkten führt. Wir bräuchten eine deutliche Risikoreduktion, weil es die Unsicherheit wäre, dass es keine klassische Surrogatvalidierung über die RCT wäre.

Jetzt komme ich langsam zum Ende. Es wäre mein Wunsch, dass wir über konkrete Daten zu den Surrogaten diskutieren könnten. Ich habe einige Anregungen gemacht. Ich habe den Eindruck, der Hersteller hat vornehmlich die Strategie, für eine andere zVT zu plädieren. Vielleicht dazu noch die Anmerkung: Auch da könnte man über Daten diskutieren; denn es gibt, glaube ich, sogar veröffentlichte indirekte Vergleiche der beiden Arzneimittel. Auch da haben Sie sich entschieden, diese Daten nicht vorzulegen. Das heißt, auch an dieser Stelle ist leider keine Diskussion anhand der konkreten Daten möglich. – Danke schön.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Preukschat. – Herr Melzer hat sich dazu gemeldet.

Herr Melzer (Novartis): Vielen Dank, Frau Preukschat. Sie sprechen sehr wichtige Punkte an. Ich glaube, wir haben ein gemeinsames Anliegen, dass diese Nierenendpunkte akzeptiert werden, auch in der Nutzenbewertung. Die Frage ist: Was ist der richtige Weg dahin? Wir haben uns das Methodenpapier angeschaut und sehen in so einer kleinen Population für die Methodik, wie sie im Methodenpapier dargelegt ist, sowohl die Kohorten als auch die randomisierten Studien, ehrlich gesagt, keinen echten Weg, der erreichbar ist.

Unsere Perspektive auf diese Endpunkte ist eine andere. Aus unserer Perspektive sind diese Endpunkte direkt und unmittelbar patientenrelevant und keine Surrogate, die andere Endpunkte vorhersagen. Proteinurie, wenn sie sehr stark ist, ist für den Patienten

wahrnehmbar. Die Patienten gehen deshalb oft zum Arzt. Das ist einer der Endpunkte, die die Patienten mit als am störendsten angeben. Das ist also etwas, was der Patient direkt und unmittelbar spürt.

Bei der eGFR hat der G-BA sogar anerkannt, dass die eGFR direkt und unmittelbar patientenrelevant ist, legt aber eine sehr niedrige Schwelle an. Erst wenn CKD 4 oder 5 erreicht wird, wird die Patientenrelevanz anerkannt. Ich würde einmal salopp formulieren: Wenn sich Ihre eGFR nicht reduziert, kann sie auch niemals 4 oder 5 erreichen. Einen Beleg dafür zu verlangen, dass die Reduktion der eGFR mit dem Erreichen eines niedrigeren Werts korreliert, ich weiß nicht, ob dieses Maß an Sicherheit wirklich notwendig ist, oder ob man hier auch sagen kann, es ist offensichtlich, dass dieser Zusammenhang bestehen muss. Wir haben in anderen Zusammenhängen gesehen, dass der G-BA offensichtlich bestehende Zusammenhänge heranzieht, um Patientenrelevanz von Endpunkten abzuleiten. So sehen wir das an dieser Stelle auch.

Sie sprechen auch indirekte Vergleiche mit Pegcetacoplan an. Darauf möchte ich kurz eingehen: Die Daten von Pegcetacoplan umfassen ein wesentlich größeres Patientenkollektiv. Die einzelnen individuellen Daten von C3G-Patienten, die erwachsen sind, liegen uns nicht als publizierte Daten vor. Deshalb war hier ein indirekter Vergleich nicht möglich. Abgesehen davon sind die Effekte, die wir in den Studien sehen, in der Grundlage, wie die Akzeptanz von Endpunkten aktuell ist, auch nicht geeignet, gerade bei diesen kleinen Fallzahlen, überhaupt im indirekten Vergleich Unterschiede zu zeigen.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke schön, Herr Melzer. – Frau Preukschat, bitte.

Frau Preukschat: Vielen Dank für die Ausführungen, auch zum indirekten Vergleich. Ich möchte gerne ergänzen, dass wir verstehen, dass nicht genau in dieser Indikation zahlreiche RCT oder Kohortenstudien vorliegen, die eine Surrogatvalidierung ermöglichen. Aber beide Ansätze sind grundsätzlich indikationsübergreifend möglich, solange es keine Daten gibt, die dagegen sprechen, indikationsübergreifende Daten auf nur eine kleine Subpopulation zu übertragen. Wir bedauern es wirklich, dass es diese guten Ansätze gibt, gerade bei der eGFR, die aber bisher noch nicht im Rahmen von Verfahren anhand von konkreten Dossierbewertungen hier diskutiert werden konnten.

Sie haben auch angesprochen, dass Sie diese Laborwerte für direkt patientenrelevant erachten. Wir tun das nur dann, wenn diese Laborwerte gewisse Schwellenwerte unterschreiten, beispielsweise bei der eGFR in diesen Bereich unter 30 kommen. Das heißt, da haben wir anscheinend ein grundsätzlich anderes Verständnis. Wir würden nicht sagen, jegliche eGFR-Änderung in dem oberen Bereich ist zwangsläufig patientenrelevant direkt spürbar, aber ab gewissen Bereichen ja, natürlich. Da stimmen wir, denke ich, überein.

Abgesehen davon halten wir es weiterhin für sehr sinnvoll, Surrogate zu validieren. Ich meine, das zeigen diese großen internationalen Validierungsstudien, dass international die Notwendigkeit gesehen wird, diese methodisch vom Ansatz her guten Validierungen durchzuführen. Das unterstützen wir weiterhin vollkommen.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke. – Herr Melzer, Sie möchten sich direkt dazu äußern.

Herr Melzer (Novartis): Frau Preukschat, ich wollte mich bedanken. Ich bin optimistischer nach dem, was Sie gesagt haben. Das liest sich im Methodenpapier wesentlich strenger. Wenn Sie sagen, indikationsübergreifend sind Sie offen, werden wir bei künftigen Nierenindikationen schauen, was wir vorlegen und ob wir uns das Thema genauer anschauen können. Aber zur Frage, ob eGFR oder Proteinurie direkt patientenrelevant sind, können vielleicht die Experten mehr sagen als ich, die die Patienten sehen und wissen, was sie an Rückmeldung von den Patienten zu diesen Punkten bekommen.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Frau Professor Gäckler, Sie haben sich vorhin gemeldet. Möchten Sie darauf eingehen?

Frau Prof. Dr. Gäckler (DGfN): Die Proteinurie ist aus meiner Sicht etwas, was sehr patientenrelevant ist, auch in der Akutphase. Gerade für diese Erkrankung sehen wir Patienten, die kommen, weil sie im sogenannten nephrotischen Bereich liegen. Das heißt, sie haben eine Proteinurie, die zu Wassereinlagerungen in den Beinen führt. Die damit einhergehenden Symptome sind das, was diese Patienten in erster Linie zum Arzt bringt. Gleichzeitig haben wir die damit einhergehenden Risiken, wie zum Beispiel eine Thromboseneigung oder Ähnliches. Auch das ist vielleicht etwas, was sich für den Patienten nicht sofort darstellt, aber ein Risiko ist, das wieder relevante Begleiterkrankungen verursacht.

Neben der Eiweißausscheidung – – Wir überblicken in diesen Studien immer nur einen sehr kurzen Bereich, einen zeitlich sehr kurzen Bereich. Ich denke, es ist relevant, wie sich die eGFR verändert. Ich gebe Frau Preukschat absolut recht. Wir sehen bei einer eGFR unter 30, dass der Patient dann auch Symptome der Nierenfunktionseinschränkung hat. Aber die höheren Bereiche sind die, wie die Kollegen richtig gesagt haben, die dazu führen, dass schließlich diese höhergradige Niereninsuffizienz auftritt. Wir haben in höheren Bereichen Probleme mit Knochenstoffwechsel und Ähnlichem, die da schon einsetzen. Sie sind vielleicht nicht als Ausdruck der Nierenfunktionsstörung für den Patienten messbar, aber es gibt Laborparameter, die klar zeigen, dass wir hier auf dem Weg sind, bereits weitere Folgeschäden zu erwerben.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke schön, Frau Gäckler. – Frau Professor Neumann-Haefelin, bitte.

Frau Prof. Dr. Neumann-Haefelin (DGfN): Ich kann das absolut unterstützen, was Frau Professor Gäckler hinsichtlich der Proteinurie und dem doch erheblichen Risiko für die Patienten ausgeführt hat. Gerade wenn die Patienten eine sehr große Eiweißausscheidung haben, ist das für sie klinisch absolut relevant hinsichtlich Infektionen, Thrombosen, Wassereinlagerung, für das gesamte kardiovaskuläre System. Das ist manchmal eine sehr kritische Situation für die Patienten.

Zudem möchte ich sagen: Wir haben Daten aus Registern, in denen wir sehen, dass Patienten, die unter Therapie die Proteinurie sehr drücken, im langfristigen Verlauf einen deutlich besseren Verlauf hinsichtlich Erhalt der Nierenfunktion haben, sodass unser erstes Therapieziel ist, gerade weil wir kurze Verläufe meistens am Anfang erst nur überblicken können, diese Proteinurie zu drücken. Es geht nicht darum, nur die Proteinurie zu halbieren, sondern so gut es geht in den nicht mehr nachweisbaren, sprich: in den Normbereich zu unterdrücken. Gerade das ist prognostisch für die Patienten durchaus relevant. Dazu gibt es Daten, wenn auch aus kleinen Kohorten, aber dazu gibt es klinische Verlaufsdaten.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke schön, Frau Professor Neumann-Haefelin. – Herr Professor Wiesener, bitte.

Herr Prof. Dr. Wiesener (Uniklinik Erlangen): Zur Proteinurie ist viel gesagt. Ich kann mich dem nur anschließen. Ich halte das auch für einen hochrelevanten Faktor für die Patienten. Das wird von der internationalen Nephrologie, auch von der KDIGO immer wieder so gesehen.

Ich wollte aber zur eGFR noch etwas sagen: Es ist schwierig, hier Daten zu fordern, weil in der Phase, in der es um diese Grunderkrankung geht, in der sie die große Proteinurie und das nephrotische Syndrom haben, haben diese Patienten häufig über einige Jahre sogar eine erhöhte GFR. Wir haben ein niedriges Kreatinin, das Ausdruck dieser Hyperinflammation ist. Es dauert tatsächlich viele Jahre, bis es zum Einknicken der Nierenfunktionen kommt.

Wenn so ein Patient, so ein junger Mensch, eine GFR von unter 30 Milliliter pro Minute erreicht, dann ist er für so eine Therapie nicht mehr sehr interessant, weil es da in Richtung Vernarbung geht. Da wollen wir nicht aktiv werden. Wir wollen viel früher aktiv werden, wenn er die Hyperfiltration hat. Das dauert Jahre, bis es da zum Einknicken kommt. Insofern kann

ich mich nur wiederholen, wenn wir das als Endpunkt fordern, dann hat so eine Studie eine Laufzeit von zehn Jahren, weil die interessante Phase bei diesen jungen Menschen die ersten Jahre sind, wo er dieses wirklich schwerwiegende nephrotische Syndrom hat. Da reden wir noch lange nicht von einem Einschränken der Nierenfunktion. Im Gegenteil, sie haben niedrig normale Kreatininwerte, eine Hyperfiltration. Da die Messlatte anzulegen und die GFR-Verbesserungen zu zeigen, wird die ersten Jahre überhaupt nichts zeigen, egal wie potent ein Medikament ist.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank für diesen Hinweis. – Frau Preukschat, ist Ihre Meldung direkt dazu?

Frau Preukschat: Ja. Vielleicht einen Punkt noch zu < 30 und eGFR: Mir ging es darum, einen Endpunkt zu beschreiben, der in der Surrogatvalidierung der hervorgesagte Endpunkt ist. Mein Plädoyer wäre nicht, eine RCT so lange durchzuführen, bis die Patienten unter 30 sind, sondern eine Surrogatvalidierung zu haben, die mittels eines eGFR-Slope, das ist der Ansatz in dieser Publikation, letztlich vorhersagen kann, wann Patienten eine Transplantation brauchen, Stadium 4 erreichen oder unter 30 kommen. Ich wollte klarstellen, dass es nicht nur darum geht, dass das Stadium 4 oder 5 erreicht wird, sondern dass wir das durchaus etwas weitersehen. – Danke schön.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank für diese Klarstellung. – Frau Bickel, KBV, bitte.

Frau Bickel: Ich möchte trotzdem gerne die Frage zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beleuchten. Die Frage an die Kliniker: Was haben Sie vor Pegcetacoplan und diesem Iptacopan eingesetzt? Haben Sie MMF und Prednisolon eingesetzt oder haben Sie nichts eingesetzt? Das müssten wir wissen. Das Pegcetacoplan ist noch nicht so lange auf dem Markt. Wir müssen eine Einschätzung abgeben. Was war der Therapiestandard?

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Frau Bickel. – Wer möchte von den Klinikern antworten? – Frau Professor Gäckler, bitte.

Frau Prof. Dr. Gäckler (DGfN): Bevor wir diese beiden zugelassenen Medikamente zur Verfügung hatten, haben wir sicherlich CELLCEPT und Steroide eingesetzt, also Mycophenolsäure und Steroide, weil es das ist, was in den Leitlinien so abgebildet wird und wir uns, da keine weitere Therapiealternative zur Verfügung stand, diesen beiden Therapieoptionen oder der Kombination dieser beiden Substanzen zugewandt haben. Man muss aber sagen, dass das Ansprechen sehr schlecht war und diese Erkrankung häufig zu einem Verlust der Nierenfunktion geführt hat. Im Moment sind wir in der Luxussituation, dass wir die beiden Substanzen zur Verfügung haben und eine Entscheidung treffen können.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke schön, Frau Gäckler. – Herr Melzer von Novartis, Sie haben sich dazu auch gemeldet. Bitte schön.

Herr Melzer (Novartis): Vielleicht kann ich an der Stelle einen Punkt aus unserer Analyse – wir haben eine Kassendatenanalyse für Modul 3 durchgeführt – beitragen. Da haben wir bei etwa 17 Prozent der Patienten, die wir aufgegriffen haben, eine Therapie mit MMF gesehen. Es wird gemacht, ja, aber es ist nicht das, was der Standard ist, den alle Patienten bekommen, zumindest soweit wir es sehen konnten.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke schön, Herr Melzer. – Frau Bickel, haben Sie eine Nachfrage?

Frau Bickel: Ich habe noch eine andere Frage. Seitens der Kliniker wurde, ich glaube von Herrn Professor Wiesener, gesagt, dass es sich um junge Patienten handelt. Die Frage, auch Kritikpunkt des IQWiG war, dass da keine Patienten über 60 Jahre eingeschlossen waren. Vielleicht kann der pharmazeutische Unternehmer seine Beweggründe erläutern. Eine andere

Frage: Wie stellt sich die klinische Situation dar? Erreichen die Patienten das Alter von 60, bezogen auf die Zeit, bevor es Iptacopan und Pegcetacoplan gab?

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Wer möchte darauf antworten? – Frau Professor Gäckler, bitte.

Frau Prof. Dr. Gäckler (DGfN): Wenn wir uns die komplementassoziierten Erkrankungen ansehen, dann ist es häufig so, dass es irgendwie einen genetischen Background zu geben scheint. Bei einigen dieser Patienten können wir das in einer genetischen Untersuchung abbilden. Bei vielen Patienten können wir das nicht abbilden, weil der Stand der Forschung noch nicht soweit ist oder wir die zugrunde liegende Geschichte nicht finden. Das Komplement ist zudem etwas, was sich regionell sehr unterschiedlich verhält, und die Aktivierung in den Geweben kann sehr unterschiedlich sein, sodass man auch das zum Teil sehr schlecht abbilden kann. Wir haben das in der C3GN häufig, dass wir den Komplement-Verbrauch darstellen können, aber auch das ist nicht unbedingt bei jedem Patienten gegeben, sodass wir hier wenig ältere Patienten haben, vermutlich, weil die Erkrankungsmanifestation bei den allermeisten Patienten aufgrund dieser Veranlagungsgeschichte schon im früheren Leben stattfindet. Das ist gleichzeitig eine seltene Erkrankung. Dass wir eine neu diagnostizierte C3G haben – zumindest hier bei uns im Uniklinikum Essen kann ich mich in den letzten 15 Jahren an keinen über 60 Jahre erinnern, bei dem wir das diagnostiziert hätten.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke schön, Frau Gäckler. – Herr Professor Wiesener, bitte.

Herr Prof. Dr. Wiesener (Uniklinik Erlangen): Ich kann dem nur zustimmen. Im Durchschnitt – ich glaube, das internationale Mittel der Studien, die ich überblicke – sind die Patienten ungefähr 22 Jahre alt. Das heißt, es ist dieses jüngere Patientengut, das wir anschauen. Wenn Sie sich ältere Patienten anschauen, bei denen gelegentlich der Pathologe diskutiert, das könnte eine C3-dominante GN sein, dann ist immer eine Unsicherheit, ob Sie es vielleicht mit sekundären Phänomenen zu tun haben, ob sich vielleicht ein Multiples Myelom im Sinne einer Overlap Disease zu einer Immunkomplexerkrankung abspielen kann. Das heißt, je ältere Patienten Sie sich anschauen, desto unsauberer wird das Patientenkollektiv und desto unsicherer sind Sie zum Teil, ob die Diagnose wirklich passt. Die Patienten sind jünger. Das sind die klassischen Patienten, die wir kennen, genau wie es Frau Professor Gäckler gesagt hat. Das sind die Patienten, die wir im Rahmen so einer Studie ansehen sollten.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke schön. – Frau Bickel, ist die Frage beantwortet?

Frau Bickel: Darf ich nachfragen? Aber dass der pharmazeutische Unternehmer die Patienten über 60 Jahre komplett ausgeschlossen hat, ist für Sie nachvollziehbar, habe ich herausgehört. Habe ich das richtig verstanden?

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Herr Wiesener, bitte.

Herr Prof. Dr. Wiesener (Uniklinik Erlangen): Ich muss gerade innehalten und überlegen, ob ich jemals einen Patienten über 60 Jahre gesehen habe, bei dem ich wirklich unterschreiben würde, der hat eine C3G. Es ist nicht ausgeschlossen. Es gibt nichts, was es nicht gibt. Aber das ist nicht der klassische Patient, den wir als C3G-Patienten sehen. Insofern kann ich es nachvollziehen, ja.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke. – Frau Professor Neumann-Haefelin, bitte.

Frau Prof. Dr. Neumann-Haefelin (DGfN): Ich möchte dazu gerne ergänzen: Ich glaube, was wir unterscheiden müssen, sind die Patienten, die eine primäre, komplementvermittelte Erkrankung haben – das ist so, wie es Frau Professor Gäckler ausgeführt hat –, die meistens den genetischen Background haben, bei denen wir auch den primären therapeutischen Ansatz über die Komplementinhibition sehen. Davon abzugrenzen sind die älteren Patienten, die meistens für uns durch eine Autoimmunerkrankung, durch eine Tumorerkrankung oder was auch immer eine sekundäre Komplementaktivierung haben. Deshalb ist es unter dieser

pathophysiologischen Einteilung und Vorstellung durchaus nachzuvollziehen, dass man sagt, man nimmt die älteren Patienten heraus, weil wir wissen, dass die jüngeren Patienten mit dem genetischen Background eher die primären komplementvermittelten Erkrankungen haben.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke schön, Frau Professor Neumann-Haefelin. – Ich habe noch eine Frage von Frau Reuter von der KBV. Bitte schön.

Frau Reuter: Ich habe eine Frage an die Kliniker. Patienten waren nach einer Nierentransplantation von der Studie ausgeschlossen. Meine Frage ist: Ist aus klinischer Sicht und den bisherigen Erfahrungen mit Iptacopan bei Patienten nach einer Nierentransplantation eine andere Wirksamkeit zu erwarten?

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Wer kann dazu etwas sagen? – Frau Gäckler, bitte.

Frau Prof. Dr. Gäckler (DGfN): Ich würde keine andere Wirksamkeit erwarten. Wir müssen, glaube ich, unterscheiden. Es gibt Patienten mit einer De-novo-C3 im Transplantat. Das steht vielleicht auf der einen Seite. Dann gibt es welche, die haben eine Rekurrenz der bereits bekannten C3GN im Transplantat. Für diese, die rekurren, haben wir eine gewisse Anzahl an Patienten, bei denen das so ist. Wir sind den Weg gegangen, dass wir einige für eine Zweittransplantation erst jetzt im letzten Jahr freigegeben haben, wo es die Verfügbarkeit einer adäquaten Therapieoption gab, weil wir davon ausgehen, dass auch bei einer Zweittransplantation diese Erkrankung bei diesen Patienten rekurren wird. Wir hoffen oder gehen vom Ansatz her davon aus, dass die Therapie in dem Transplantat wirksam sein würde.

Was die De-novo-Dinge im Transplantat angeht, das ist etwas, was noch seltener als diese seltene Erkrankung ist. Man kann keine so pauschalisierte Aussage treffen. Ich würde aber auch da zunächst einmal von einer Wirksamkeit ausgehen, weil mir nicht klar sein sollte, was pathophysiologisch dagegen sprechen würde.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke schön, Frau Gäckler. – Herr Professor Wiesener, bitte.

Herr Prof. Dr. Wiesener (Uniklinik Erlangen): Ich möchte dem absolut zustimmen. Das ist ein interessanter Aspekt, den Sie ansprechen, auch in Bezug auf MMF. Es gibt mechanistisch, denke ich, keinen Unterschied. Das ist eine primäre Komplementerkrankung, die sich auch auf das Transplantat überträgt. Es gibt aber einen pharmakologischen Unterschied, nämlich diese Patienten sind alle dreifach immunsupprimiert, inklusive hochdosiertem MMF. Das macht nichts aus, und es kommt regelhaft zum Rezidiv im Transplantat. Was unter den Aspekten, die wir vorher diskutiert haben, auch interessant ist: Das sind dramatische klinische Situationen. Soweit ich informiert bin, war in der APPEAR-C3G die Transplantation nicht enthalten. Aber in anderen Studien, auch Vorläuferstudien, war sie, wie auch beim Pegcetacoplan. Deshalb gibt es eine Zulassung in der Transplantation, welches wir dankbar aufgegriffen haben, weil wir solche Patienten in unseren Kliniken sehen – mechanistisch kein Unterschied, medikamentös ja. Es gibt diesen interessanten MMF-Aspekt, wo die Transplantate trotz MMF regelhaft hineinrasseln.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Frau Professor Neumann-Haefelin, bitte.

Frau Prof. Dr. Neumann-Haefelin (DGfN): Es gibt von meiner Seite aus nicht mehr viel hinzuzufügen, nur den Punkt: Ich glaube, mechanistisch würde ich auch keinen Unterschied erwarten. Ganz im Gegenteil. Gerade für dieses Kollektiv, das ein sehr hohes Rezurrenzrisiko hat – wir sprechen von bis zu 80 Prozent Rekurrenz im Transplantat – haben wir endlich die Möglichkeit, diese Patienten noch einmal für die Transplantation aufzunehmen, was in Anbetracht des jungen Alters für die Patienten wirklich dringend notwendig ist.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke schön, Frau Professor Neumann-Haefelin. – Frau Reuter, ist die Frage beantwortet?

Frau Reuter: Ja, Danke schön.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke schön. – Ich habe eine Meldung von Frau Schütt, GKV-SV.

Frau Dr. Schütt: Ich möchte gerne zu den Patienten zurückkommen, die Iptacopan in Kombination mit MMF und Glucocorticoiden bekommen haben. Bei welchen Patienten würden Sie diese Kombination einsetzen? Wie unterscheiden sie sich von den Patienten, die ausschließlich Iptacopan ohne die zusätzliche Gabe von MMF bekommen? Wie groß ist der Patientenanteil in der Versorgung, die diese Kombination aus Iptacopan und MMF bekommen?

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke für die Frage. Wer möchte dazu etwas sagen? – Herr Wiesener, bitte.

Herr Prof. Dr. Wiesener (Uniklinik Erlangen): Ich habe es vorhin angerissen. Die Frage wurde vorhin schon ähnlich gestellt. Die ehrliche Antwort ist, wir wissen es nicht. Wir haben das erst seit Kurzem zur Verfügung. Viele der Patienten, die wir unter Therapie haben, kommen von der MMF-Therapie. Ich persönlich bin dabei, das auszusortieren. Wenn ich einen neuen Patienten hätte, dann würde ich wahrscheinlich je nach Akuität der Erkrankung mit einem Steroidstoß beginnen, um das einzudämmen, aber würde unmittelbar sofort auf die Komplementtherapie gehen, weil das letztlich nur das ist, was zugelassen ist. Das MMF hat keine Zulassung. Der Stellenwert ist höchst fraglich. Ich glaube, wenn ein Patient krachend nephrotisch heute oder morgen durch die Tür kommt, dann würde ich ihn mit einem Steroidstoß behandeln, um das möglichst schnell einzufangen, aber sofort auf eine Komplementtherapie gehen. Ich sehe in der MMF-Therapie keine Zukunft.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke schön, Herr Wiesener. – Frau Professor Neumann-Haefelin, bitte.

Frau Prof. Dr. Neumann-Haefelin (DGFN): Ich kann das so noch einmal ausführen; denn letztendlich haben wir genau diese zwei Szenarien. Wir haben auch heute die Patienten, die mit der Erstdiagnose der C3G kommen, bei uns zum Beispiel letzte Woche im Klinikum mit einem akuten Nierenversagen. Da beginnen wir mit einer hochdosierten Steroidtherapie und beginnen zeitnah oder sofort mit der Komplementinhibition. Dagegen bei den Patienten, die wir über vielleicht schon mehrere Jahre kennen, die schlecht unter Steroid plus MMF oder niedrig dosiert Steroid laufen, wenn überhaupt, ergänzen wir, das ist aber jetzt unser Vorgehen, die Komplementinhibition. Wenn wir sehen, dass sich das etabliert hat, versucht man, das MMF herauszunehmen. Ich glaube, diese beiden Szenarien haben wir momentan.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke schön, Frau Professor Neumann-Haefelin. – Herr Melzer vom pU, bitte.

Herr Melzer (Novartis): Ich möchte ergänzen: Frau Schütt, vielleicht kommt Ihre Frage vor dem Hintergrund, dass wir solche Daten in Kombination vorgelegt haben, und Sie fragen sich, welche Relevanz die für die Praxis haben. Wir haben eine randomisierte placebokontrollierte Studie gemacht. Vor dem Hintergrund, dass Patienten im Kontrollarm keine aktive Behandlung mit Iptacopan bekommen haben, war die Fortführung von MMF und Kortikosteroiden in der Studie erlaubt, damit die Patienten die Therapie, die aus Sicht ihrer behandelnden Ärzte optimal war, nicht abgesetzt bekommen, nur weil sie in eine Studie kommen. Insofern, weil es placebokontrolliert war, gab es das auch im Kontrollarm. Wir haben, um alle Daten vorzulegen, die es irgendwie gibt, aus Transparenz diese Teilpopulation im Dossier dargelegt und nicht, weil wir der Meinung sind, das es eine relevante Population gibt, bei der eine Kombinationstherapie der Standard wäre.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke schön, Herr Melzer. – Gibt es weitere Fragen? Ist etwas noch nicht erörtert worden? – Das ist nicht der Fall. Es gibt keine weiteren Fragen. Ich darf Ihnen von Novartis noch einmal die Möglichkeit geben, die wichtigsten Aspekte der Anhörung aus Ihrer Sicht zusammenzufassen und in diesem Sinne auch für unseren

Anhörungstag das Schlusswort zu sprechen. Ich nehme an, Herr Wasmuth, dass Sie das wieder machen werden. Bitte schön.

Herr Wasmuth (Novartis): Vielen Dank für die Möglichkeit, etwas zum Schluss des Anhörungstages zu sagen. Wir haben zwei große Themenblöcke gehabt. Bei dem einen ging es um das Thema Endpunkte. Hierzu hat Frau Preukschat detailliert ausgeführt. Vielen Dank dafür. Wir haben noch weitere Medikamente bei Nierenerkrankungen in der Entwicklung. Von daher werden wir die Hinweise gerne aufnehmen und uns im Detail ansehen, was das für die anderen Präparate bedeutet.

Der zweite große Themenblock heute drehte sich um die zweckmäßige Vergleichstherapie. Ich denke, wir haben sehr eindeutig gehört, es gibt zum einen nur zwei Präparate in dieser Indikation, die zugelassen sind, neben Iptacopan das Pegcetacoplan. Wir haben aus meiner Sicht sehr klar von den Expertinnen und Experten gehört, wie der medizinische Stellenwert ist und dass es auch nur für diese beiden entsprechende Daten zur Wirksamkeit gibt und dass man die anderen zuvor vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapien, also vor der Zulassung dieser beiden Therapien, häufig mehr aus der Not, aus Verzweiflung zwischendurch genommen hat, dass sie aber auf einem ganz anderen Niveau spielen, was Wirksamkeit, aber auch Nebenwirkungen betrifft. Wir haben gehört, deutlich niedrigeres Ansprechen. Wir haben gehört, dass diese eigentlich heute keinen Stellenwert mehr haben. Vor diesem Hintergrund sehen wir uns klar darin bestätigt, dass für dieses Verfahren Iptacopan in der C3G allein Pegcetacoplan die zweckmäßige Vergleichstherapie sein kann. – Vielen Dank.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Ich danke Ihnen. Allen Beteiligten herzlichen Dank für die intensive Diskussion und die umfassende Erörterung der entsprechenden Aspekte dieses Verfahrens. Ganz herzlich bedanke ich mich bei den Klinikern, dass Sie uns mit Ihrer Expertise Auskunft zu den unterschiedlichen Aspekten gegeben haben. Herzlichen Dank, dass Sie bei uns waren. Wir werden im Unterausschuss Arzneimittel das, was wir heute gehört haben, weiter beraten und daraus entsprechende Schlüsse ziehen und die Entscheidungen treffen. Ihnen allen herzlichen Dank. Ich wünsche Ihnen noch einen schönen sonnigen Nachmittag, und irgendwann werden wir uns in diesem Kreis wahrscheinlich wiedersehen. Besten Dank.

Schluss der Anhörung: 14:49 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie



Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2024-B-209 Iptacopan

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

**Iptacopan
[C3-Glomerulopathie]**

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

nicht angezeigt

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Es liegen keine Beschlüsse vor.

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Iptacopan	Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung: „Iptacopan wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Komplement-3-Glomerulopathie (C3G) in Kombination mit Renin-Angiotensin-System (RAS)-Inhibitoren oder bei Patienten, die intolerant gegen RAS-Inhibitoren sind oder bei denen ein RAS-Inhibitor kontraindiziert ist.“
<i>Explizit zur Behandlung der C3-Glomerulopathie sind keine Arzneimittel zugelassen. Im weiteren Anwendungsgebiet zugelassen sind:</i>	
SGLT2-Inhibitoren	
Empagliflozin A10BK03 Jardiance®	[...] <u>Chronische Niereninsuffizienz</u> Jardiance wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit chronischer Niereninsuffizienz. <i>Stand FI: Dezember 2023</i>
Dapagliflozin A10BK01 Forxiga®	[...] <u>Chronische Niereninsuffizienz</u> Forxiga ist bei erwachsenen Patienten indiziert zur Behandlung der chronischen Niereninsuffizienz. <i>Stand FI: August 2024</i>
Immunsuppressiva	
Ciclosporin L04AD01 (z.B. Sandimmun®)	[...] <u>Nephrotisches Syndrom</u> Steroidabhängiges und steroidresistentes nephrotisches Syndrom in der Folge primärer glomerulärer Krankheiten wie Minimal-Change-Nephropathie, fokale und segmentale Glomerulosklerose oder membranöse Glomerulonephritis. Sandimmun kann zur Induktion und zur Aufrechterhaltung einer Remission eingesetzt werden. Es kann auch zur Aufrechterhaltung einer steroidinduzierten Remission eingesetzt werden und so ein Absetzen von Steroiden ermöglichen.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

(Stand FI: Juni 2022)

Glucocorticoide

Prednison H02AB07 (z.B. Prednison acis® Tabletten)	[...] <u>Nephrologie</u> – Minimal Change Glomerulonephritis (DS: a) – Extrakapillär-proliferative Glomerulonephritis (rapid progressive Glomerulonephritis) (DS: hochdosierte Stoßtherapie, in der Regel in Kombination mit Zytostatika), bei Goodpasture-Syndrom Abbau und Beendigung der Behandlung, bei allen anderen Formen langfristige Fortführung der Therapie (DS: d) – idiopathische retroperitoneale Fibrose (DS: b) Stand FI: März 2022
Prednisolon H02AB06 (z.B. Prednisolon acis® Tabletten)	[...] <u>Nephrologie</u> – Minimal Change Glomerulonephritis (DS: a) – Extrakapillär-proliferative Glomerulonephritis (rapid progressive Glomerulonephritis) (DS: hochdosierte Stoßtherapie, in der Regel in Kombination mit Zytostatika), bei Goodpasture-Syndrom Abbau und Beendigung der Behandlung, bei allen anderen Formen langfristige Fortführung der Therapie (DS: d) – idiopathische retroperitoneale Fibrose (DS: b) Stand FI: Juni 2024
Triamcinolon H02AB08 Volon®	[...] <u>Nephrologie</u> – Minimal Change Glomerulonephritis; – Extrakapillär-proliferative Glomerulonephritis (rapid progressive Glomerulonephritis), in der Regel in Kombination mit Zytostatika, bei Goodpasture-Syndrom Abbau und Beendigung der Behandlung, bei allen anderen Formen langfristige Fortführung der Therapie; – idiopathische retroperitoneale Fibrose. Stand FI: März 2022

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2024-B-209 (Iptacopan)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 24. September 2024

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	4
2 Systematische Recherche	4
3 Ergebnisse	5
3.1 Cochrane Reviews	5
3.2 Systematische Reviews	5
3.3 Leitlinien	6
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	13
Referenzen	16

Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
ECRI	Emergency Care Research Institute
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Komplement-3-Glomerulopathie (C3G)

Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Komplement-3-Glomerulopathie* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.google.com/>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Der Suchzeitraum wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherche am 27.08.2024 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Angabe durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherche ergab 220 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurde insgesamt 1 Referenz eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenz.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Cochrane Reviews im Anwendungsgebiet identifiziert.

3.2 Systematische Reviews

Es wurden keine relevanten systematischen Reviews im Anwendungsgebiet identifiziert.

3.3 Leitlinien

KDIGO 2021 [1].

Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases

Zielsetzung/Fragestellung

The Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases is an update to the KDIGO 2012 guideline on the topic. The aim is to assist clinicians caring for individuals with glomerular disease, both adults and children. The scope includes various glomerular diseases, including IgA nephropathy (IgAN) and IgA vasculitis (IgAV), membranous nephropathy, nephrotic syndrome in children, minimal change disease (MCD), focal segmental glomerulosclerosis (FSGS), infection-related glomerulonephritis (GN), antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis, lupus nephritis, and anti-glomerular basement membrane (anti-GBM) antibody GN. In addition, this guideline will be the first to address the subtype of complement-mediated diseases.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium.
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt.
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz.
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt.
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt.
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- Searches for RCTs utilized the Cochrane Kidney and Transplant Registry of studies in October 2018 and supplemented until September 2019. An updated search was undertaken in June 2020.

LoE

Grade	Quality of evidence	Meaning
A	High	We are confident that the true effect is close to the estimate of the effect.
B	Moderate	The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.
C	Low	The true effect may be substantially different from the estimate of the effect.
D	Very low	The estimate of the effect is very uncertain, and often it will be far from the true effect.

GoR

Grade	Implications		
	Patients	Clinicians	Policy
Level 1 'Strong' "We recommend"	Most people in your situation would want the recommended course of action, and only a small proportion would not.	Most patients should receive the recommended course of action.	The recommendation can be evaluated as a candidate for developing a policy or a performance measure.
Level 2 'Weak' "We suggest"	The majority of people in your situation would want the recommended course of action, but many would not.	Different choices will be appropriate for different patients. Each patient needs help to arrive at a management decision consistent with her or his values and preferences.	The recommendation is likely to require substantial debate and involvement of stakeholders before policy can be determined.

Empfehlungen

8.2.2 C3 glomerulopathy

An optimal treatment strategy for C3G using currently available therapeutics has not been established. Expert opinion has encouraged the usual supportive measures (Chapter 1), as well as the use of immunosuppression in the setting of moderate to- severe disease, defined as moderate-to-marked proliferation on biopsy and proteinuria (>2 g/d).⁵⁴³ This opinion is based primarily on 4 retrospective cohorts and on an extrapolation of data from other non-related proliferative glomerulonephritides. Well-controlled data are unavailable.

Practice Point 8.2.2.1: In the absence of a monoclonal gammopathy, C3G in patients with moderate-to-severe disease should be treated initially with MMF plus glucocorticoids, and if this fails, eculizumab should be considered.

Consider treating patients with C3G who have proteinuria >1 g/d and hematuria or have had declining kidney function for at least 6 months. The reported effectiveness of immunosuppressive treatment in C3G has been variable. Medjeral-Thomas et al. reported 32 patients with C3G who received immunosuppressive treatment (glucocorticoids alone or combined with other drugs). Immunosuppression did not seem to reduce progression to kidney failure as compared to no treatment.⁵⁴⁴ Similar results were obtained by Servais et al. in a cohort of 85 patients with C3G.⁵³⁷

More recent data showed encouraging results with MMF. Rabasco et al. reported a relative treatment advantage with MMF in a cohort of 60 patients with C3G.⁵⁴⁵ In a mean follow-up of 47 months, the 22 patients who received MMF plus glucocorticoids showed lower rates of ESKD (0% vs. 16.6%) and doubling of SCr (0% vs. 39%) as compared to patients exposed to other immunosuppression. In addition, the rates of remission in the MMF group were significantly higher (19 of 22 patients vs. 9 of 18 patients; $P < 0.05$). The response to immunosuppression seen in this retrospective cohort provided the support for the current expert opinion on treatment approach for C3G.⁵⁴³

Similarly, Avasare et al. reported the kidney outcomes for 30 patients with C3G after MMF.⁵⁴⁶ After a mean follow-up of 3 years, two-thirds had an either stabilized or reduced SCr level and reduced proteinuria. Ravindran et al. reported the kidney outcomes on a subcohort of 144 patients with C3G.⁵³³ Of 24 patients given MMF (median follow-up 9.6 months), 3 had improved kidney outcome measures, and 4 had stable disease. Fifteen patients worsened. Finally, Bomback et al. reported the results of a subcohort of their 111 patients with C3G.⁵³² Of the 42 patients exposed to MMF, 19 achieved either a complete or partial remission.

The benefits of terminal complement blockade with the anti- C5 monoclonal antibody eculizumab remain unestablished. A trial involved 3 patients with DDD (including 1 kidney transplant recipient) and 3 patients with C3GN (including 2 kidney transplant recipients), all of whom had proteinuria >1 g/d and/or AKI at enrollment. Complement testing identified pathogenic variants in Complement Factor H (CFH) and CD46 in one patient each and C3 nephritic factors in 3 patients. After 12 months of twice-weekly eculizumab, 3 patients had a renal response (decrease in SCr levels and/or proteinuria), and 1 patient with stable laboratory parameters had histopathologic evidence of improvement. Eculizumab normalized soluble C5b-9 level in all patients with elevated levels of this biomarker of terminal pathway activity at baseline, suggesting it may represent a potentially useful marker of response.

In a recent retrospective study, 26 patients with C3G were treated with eculizumab for a median duration of 14 months. Of these, 6 patients (23%) had a global clinical response, 6 (23%) had a partial clinical response, and 14 (54%) had no response. As compared to those with partial response or no response, responders had lower eGFRs, more rapidly progressive disease, and more extra-capillary proliferation on kidney biopsy samples. Age, extent of kidney fibrosis, frequency of NS, and features of alternative pathway activation did not differ. These results are consistent with the fact that eculizumab mainly targets glomerular inflammation and has no effect or limited effect on the complement dysregulation that governs C3G.⁵⁴⁷

In the absence of clear evidence, the use of eculizumab can be considered in patients with progressive disease who fail to respond to other therapies.

Practice Point 8.2.2.2: Patients who fail to respond to the treatment approaches discussed in 8.2.2.1 should be considered for a clinical trial where available.

Chapter 1: General principles for the management of glomerular disease

1.4 Management of complications of glomerular disease

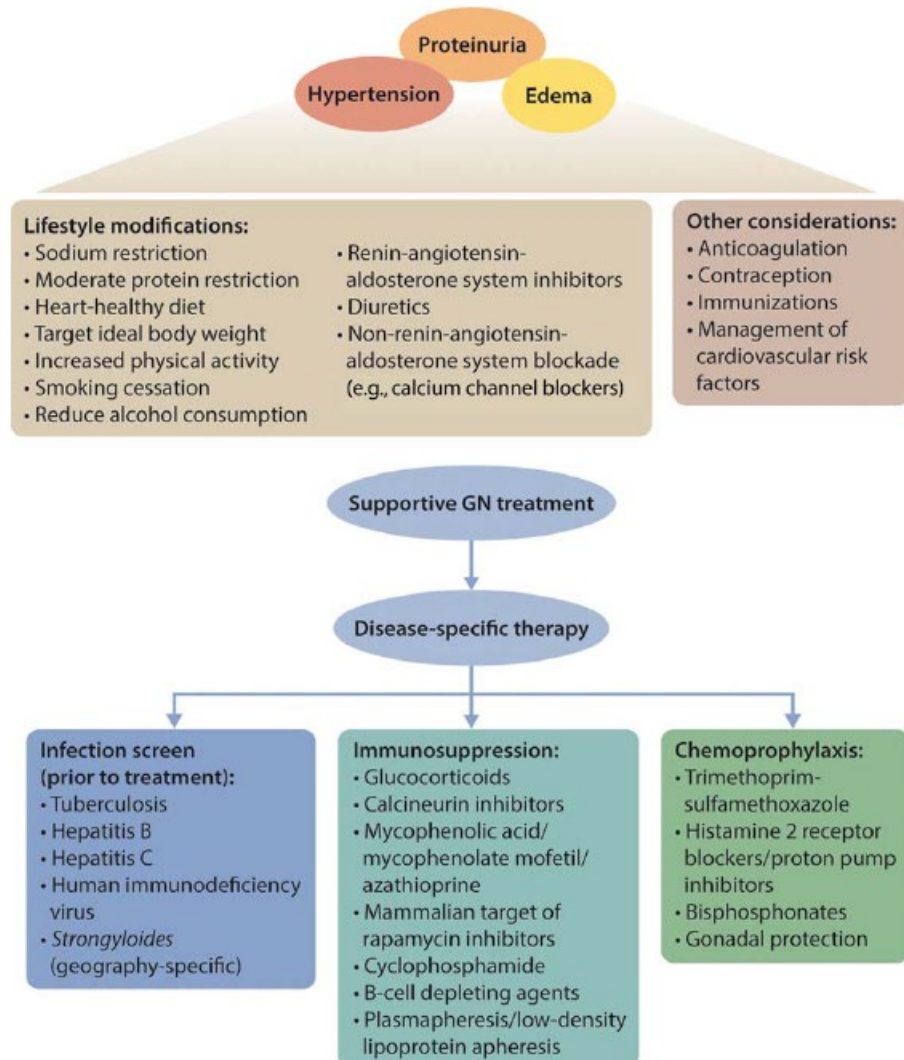


Figure 6 | Summary of supportive management of glomerular disease. Note: Prednisone and prednisolone are equivalent, used in the same dosage, and have both been used in RCTs, depending on the country of origin. All later usages of “prednisone” in this guideline refer to prednisone or prednisolone. All later usages of “glucocorticoids” refer to prednisone or prednisolone, unless otherwise specified. GN, glomerulonephritis; RCT, randomized controlled trial.

Practice Point 1.4.1. Use loop diuretics as first-line therapy for treatment of edema in the nephrotic syndrome	• Twice daily dosing preferred over once daily dosing; daily dosing may be acceptable for reduced GFR • Increase dose of loop diuretic to cause clinically significant diuresis or until maximally effective dose has been reached • Switch to longer acting loop diuretic such as bumetanide or torsemide/torsemide if concerned about treatment failure with furosemide, or if concerned about oral drug bioavailability
Practice Point 1.4.2. Restrict dietary sodium intake	• Restrict dietary sodium to <2.0 g/d (<90 mmol/d)
Practice Point 1.4.3. Use loop diuretics with other mechanistically different diuretics as synergistic treatment of resistant edema in the nephrotic syndrome	• All thiazide-like diuretics in high doses are equally effective. None is preferred. • Thiazide diuretics, administered with an oral or i.v. loop diuretic, will impair distal sodium reabsorption and improve diuretic response • Amiloride may provide improvement in edema/hypertension, and counter hypokalemia from loop or thiazide diuretics • Acetazolamide may be helpful for the metabolic alkalosis of diuresis • Spironolactone may provide improvement in edema/hypertension, and counter hypokalemia from loop or thiazide diuretics
Practice Point 1.4.4. Monitor for adverse effects of diuretics	• Hyponatremia with thiazide diuretics • Hypokalemia with thiazide and loop diuretics • Impaired GFR • Volume depletion, especially in pediatric/elderly patients • Hyperkalemia with spironolactone and eplerenone especially if combined with RAS blockade
Practice Point 1.4.5. Strategies for diuretic-resistant patient	• Amiloride • Acetazolamide • i.v. loop diuretics (bolus or infusion) alone • i.v. loop diuretics in combination with i.v. albumin • Ultrafiltration • Hemodialysis • Amiloride may reduce potassium loss and improve diuresis. Acetazolamide may help to treat metabolic alkalosis but is a weak diuretic

Figure 7 | Edema management in NS. GFR, glomerular filtration rate; i.v., intravenous; NS, nephrotic syndrome; RAS, renin–angiotensin system.

Practice Point 1.5.1.	Use an ACEi or ARB to maximally tolerated or allowed dose as first-line therapy in treating patients with both hypertension and proteinuria	• Do not stop ACEi or ARB with modest and stable increase in serum creatinine (up to 30%) • Stop ACEi or ARB if kidney function continues to worsen, and/or refractory hyperkalemia • Combinations of ACEi and ARB may be used in young adults without diabetes or cardiovascular disease, but benefits and safety are uncertain Caveat: do not start ACEi/ARB in patients who present with abrupt onset of NS. These drugs can cause AKI especially in patients with MCD
Practice Point 1.5.2.	Target systolic blood pressure in most adult patients is <120 mm Hg using standardized office BP measurement. Target 24 h mean arterial pressure in children is ≤50th percentile for age, sex, and height by ambulatory blood pressure monitoring	• Refer to KDIGO BP Guideline (https://kdigo.org/guidelines/blood-pressure-in-ckd/) • Formally speaking, SBP <120 mm Hg has not been validated in GN. In practicality, we are able to achieve an SBP of 120–130 mm Hg in most patients with glomerular disease
Practice Point 1.5.3.	Uptitrate an ACEi or ARB to maximally tolerated or allowed daily dose as first-line therapy in treating patients with GN and proteinuria alone	• Indicated for persistent proteinuria despite treatment of primary GN with immunosuppression (where indicated) • Avoid use of an ACEi or ARB if kidney function is rapidly changing
Practice Point 1.5.4.	Proteinuria goal is variable depending on primary disease process; typically, <1 g/d	• It may be reasonable to delay initiation of ACEi or ARB for patients without hypertension with podocytopathy (MCD, SSNS, or primary FSGS) expected to be rapidly responsive to immunosuppression • Proteinuria goal is disease-specific in adults with GN
Practice Point 1.5.5.	Monitor labs frequently if on ACEi or ARB	• Titration of ACEi or ARB may cause acute kidney injury or hyperkalemia
Practice Point 1.5.6.	Counsel patients to hold ACEi or ARB and diuretics when at risk for volume depletion	• Increased risk for acute kidney injury and hyperkalemia • Counsel patients according to level of education in a culturally sensitive manner • Consider transiently stopping RASi during sick days
Practice Point 1.5.7.	Use potassium-wasting diuretics and/or potassium-binding agents to reduce serum potassium to normal, in order to use RAS blocking medications for BP control and proteinuria reduction Treat metabolic acidosis (serum bicarbonate <22 mmol/l)	• Loop diuretics • Thiazide diuretics • Patiomer • Sodium zirconium cyclosilicate (each 10 g of sodium zirconium cyclosilicate contains 800 mg of sodium) • Supplement with oral sodium bicarbonate
Practice Point 1.5.8.	Employ lifestyle modifications in all GN patients as synergistic means for improving control of hypertension and proteinuria	• Restrict dietary sodium to <2.0 g/d (<90 mmol/d) • Normalize weight • Exercise regularly • Stop smoking
Practice Point 1.5.9.	Intensify dietary sodium restriction in those patients who fail to achieve proteinuria reductions, and who are on maximally tolerated medical therapy	• Restrict dietary sodium to <2.0 g/d (<90 mmol/d). Consider using mineralocorticoid receptor antagonists in refractory cases (monitor for hyperkalemia)

Figure 8 | Management of hypertension and proteinuria in glomerular disease. ACEi, angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin II receptor blocker; BP, blood pressure; FSGS, focal segmental glomerulosclerosis; GN, glomerulonephritis; KDIGO, Kidney Disease: Improving Global Outcomes; MCD, minimal change disease; NS, nephrotic syndrome; RAS, renin-angiotensin system; RASi, renin-angiotensin system inhibitors; SBP, systolic blood pressure; SSNS, steroid-sensitive nephrotic syndrome.

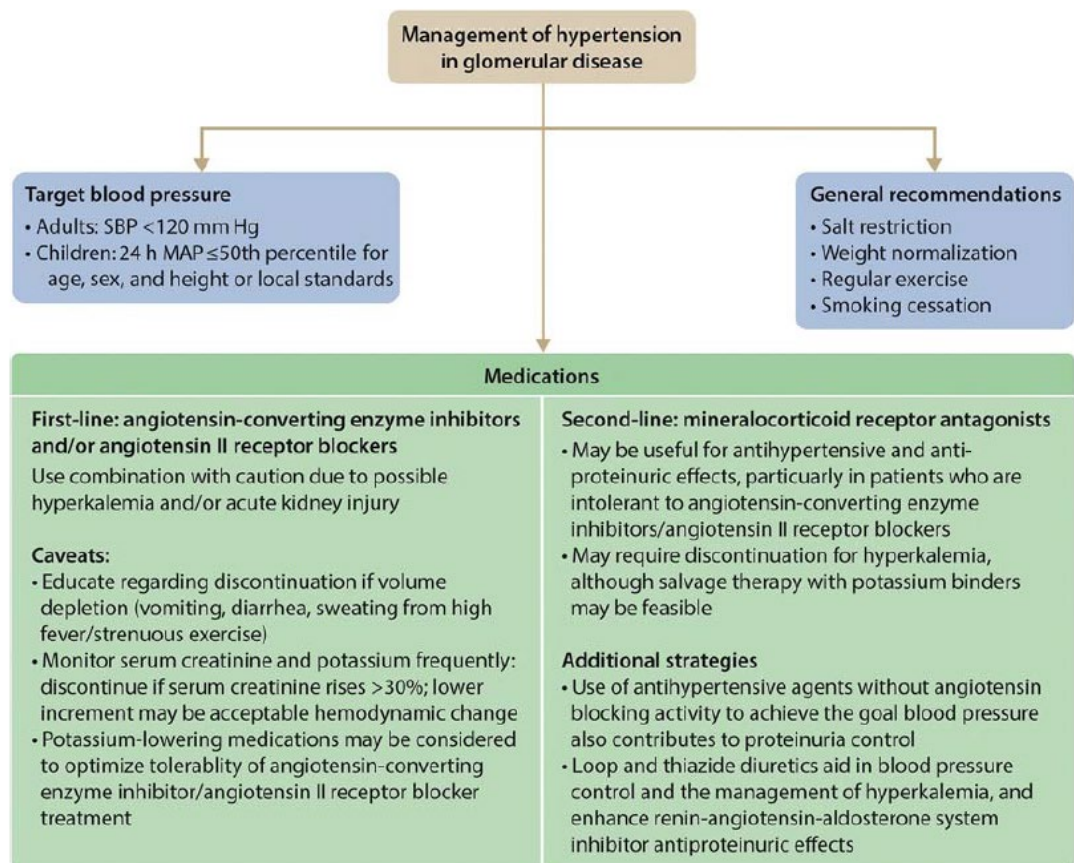


Figure 9 | Management of hypertension in glomerular disease. MAP, mean arterial pressure; SBP, systolic blood pressure.

Practice Point 1.6.1.	Treatment of hyperlipidemia may be considered in patients with the nephrotic syndrome, particularly for patients with other cardiovascular risk factors, including hypertension and diabetes	High quality data are lacking to guide treatment in these patients
Practice Point 1.6.2.	Use lifestyle modifications in all patients with persistent hyperlipidemia and glomerular disease: • Heart-healthy diet • Increased physical activity • Weight reduction • Smoking cessation	• Not well studied as primary means of reducing lipids in nephrotic syndrome • Can be used as primary therapy in low-risk individuals with mild to moderate hyperlipidemia • Additive to pharmacologic treatment of hyperlipidemia • Considered first-line treatment of hyperlipidemia in children • Consider a plant-based diet • Avoid red meat
Practice Point 1.6.3.	Consider starting a statin drug as first-line therapy for persistent hyperlipidemia in patients with glomerular disease: • Assess ASCVD risk based on LDL-C, Apo B, triglyceride and Lp (a) levels, age group, and ASCVD 'risk enhancers' • Align statin dosage intensity to ASCVD risk • Statins can be initiated in children aged > 8 years with concerning family history, extremely elevated LDL-C or Lp(a), in the context of informed shared decision-making and counselling with patient and family	• Reduced eGFR (<60 ml/min/1.73 m² not on dialysis) and albuminuria (ACR >30 mg/g) are independently associated with an elevated risk of ASCVD • ASCVD risk enhancers include chronic inflammatory conditions such as systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, history of preeclampsia, early menopause, South Asian ancestry, chronic kidney disease and human immunodeficiency virus/AIDS (accuracy of ASCVD risk estimators have not been well validated for adults with chronic inflammatory disorders or human immunodeficiency virus) • Adherence to changes in lifestyle and effects of LDL-C lowering medication should be assessed by measurement of fasting lipids and appropriate safety indicators 4–12 weeks after statin initiation/dose adjustment or inflammatory disease-modifying therapy/antiretroviral therapy, and every 3–12 months thereafter based on need to assess adherence or safety
Practice Point 1.6.4.	Consider initiation of non-statin therapy in those individuals who cannot tolerate a statin, or who are at high ASCVD risk and fail to achieve LDL-C or triglyceride goals despite maximally tolerated statin dose: • Bile acid sequestrants • Fibrates • Nicotinic acid • Ezetimibe • PCSK9 inhibitor • Lipid apheresis	• Bile acid sequestrants have a high rate of gastrointestinal side effects limiting their use • Bile acid sequestrants and fibrates have been shown in small studies to reduce serum cholesterol in nephrotic syndrome • Fibrates will increase serum creatinine level due to direct action on the kidney • Ezetimibe has limited vascular and clinical benefits, but is used in statin-intolerant patients as salvage therapy • Nicotinic acid and ezetimibe have not been studied in patients with nephrotic syndrome • PCSK9 inhibitors may be beneficial in nephrotic syndrome; trials ongoing

Figure 10 | Management of hyperlipidemia in glomerular disease. ACR, albumin–creatinine ratio; AIDS, acquired immunodeficiency syndrome; Apo, apolipoprotein; ASCVD, atherosclerotic cardiovascular disease; eGFR, estimated glomerular filtration rate; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; Lp, lipoprotein; PCSK9, proprotein convertase subtilisin/kexin type 9.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 08 of 12, August 2024)
am 26.08.2024

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Glomerulonephritis] this term only
2	MeSH descriptor: [Glomerulonephritis, Membranoproliferative] explode all trees
3	(glomerulopath* OR c3g OR c3gn):ti,ab,kw OR glomerul*:ti
4	(glomerul* OR nephrit* OR nephropath* OR (Bright* AND Disease) OR (Kidney* AND Scar*)):ti,ab,kw
5	(C3 OR "C 3" OR "Complement 3" OR "PRO C3"):ti,ab,kw
6	#4 AND #5
7	#1 OR #2 OR #3 OR #6
8	#7 with Cochrane Library publication date from Aug 2019 to present

Systematic Reviews in PubMed am 26.08.2024

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 14.02.2023.

#	Suchfrage
1	Glomerulonephritis[mh:noexp] OR Glomerulonephritis, Membranoproliferative[mh]
2	glomerulopath*[tiab] OR glomerul*[ti] OR c3g[tiab] OR c3gn[tiab]
3	glomerul*[tiab] OR nephrit*[tiab] OR nephropath*[tiab] OR (Bright*[tiab] AND Disease[tiab]) OR (Kidney*[tiab] AND Scar*[tiab])
4	C3[tiab] OR "C 3"[tiab] OR "Complement 3"[tiab] OR "PRO C3"[tiab]
5	#3 AND #4
6	#1 OR #2 OR #5
7	(#6) AND (systematic review[ptyp] OR meta-analysis[ptyp] OR network meta-analysis[mh] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasynthes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR ((evidence-based medicine[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND review[pt]) OR (((evidence based" [tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data synthes*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk of bias"[tiab]) AND

#	Suchfrage
	(survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR syntheses*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR ebsco[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR technical report[ptyp] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
8	(#7) AND ("2019/08/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
9	(#8) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
10	(#9) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

Leitlinien in PubMed am 26.08.2024

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

#	Suchfrage
1	Glomerulonephritis[mh:noexp] OR Glomerulonephritis, Membranoproliferative[mh]
2	glomerulopath*[tiab] OR glomerul*[ti] OR c3g[tiab] OR c3gn[tiab]
3	glomerul*[tiab] OR nephrit*[tiab] OR nephropath*[tiab] OR (Bright*[tiab] AND Disease[tiab]) OR (Kidney*[tiab] AND Scar*[tiab])
4	C3[tiab] OR "C 3"[tiab] OR "Complement 3"[tiab] OR "PRO C3"[tiab]
5	#3 AND #4
6	#1 OR #2 OR #5
7	(#6) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
8	(#7) AND ("2019/08/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
9	(#8) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 27.08.2024

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)

- World Health Organization (WHO)
- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO).** KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of glomerular diseases. *Kidney Int* 2021;100(4s):S1-S276.

-
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021>

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

- keine eingegangenen schriftlichen Rückmeldungen gem. § 7 Absatz 6 VerfO