

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Iptacopan (Fabhalta®)

Novartis Pharma GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 16.04.2025

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis.....	1
Tabellenverzeichnis.....	2
Abbildungsverzeichnis.....	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen.....	6
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	12
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	18
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	21
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	22

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-7: Kategorisierung der Baseline-Werte für patientenberichtete Endpunkte – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	13
Tabelle 1-8: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studie APPEAR-C3G (Analyse bis Monat 6)	15
Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	16
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	21
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	21

Abbildungsverzeichnis

Seite

No table of figures entries found.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BCRP	<i>Breast Cancer Resistance Protein</i>
C3	Komplementfaktor C3
C3G	C3-Glomerulopathie
C3GN	C3-Glomerulonephritis
CYP	Cytochrom P450
DDD	<i>Dense Deposit Disease</i>
EG	Europäische Gemeinschaft
eGFR	geschätzte Glomeruläre Filtrationsrate (<i>estimated Glomerular Filtration Rate</i>)
EQ-5D-5L	<i>European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Version</i>
FACIT	<i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy</i>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HPF	Haupt Gesichtsfeld (<i>High-Power Field</i>)
KI	Konfidenzintervall
MCS	<i>Mental Component Summary</i>
MD	Mittelwertdifferenz
OATP1B1/3	<i>Organic Anion Transporting Polypeptide 1B1/3</i>
PCS	<i>Physical Component Summary</i>
PNH	Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie
PGI-S	<i>Patient Global Impression of Severity</i>
PgP	P-Glykoprotein
RAS	Renin-Angiotensin-System
RCT	<i>Randomized Controlled Trial</i>
RMP	<i>Risk Management Plan</i>
RR	Relatives Risiko
SD	Standardabweichung (<i>Standard Deviation</i>)
SF-36	<i>Short Form 36</i>
SGB	Sozialgesetzbuch

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	Unerwünschtes Ereignis
UGT1A1	Uridindiphosphat-Glucuronosyltransferase 1A1
UPCR	Urin-Protein-Kreatinin-Ratio
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zur besseren Lesbarkeit der Texte wird bei Personenbezeichnungen und personenbezogenen Hauptwörtern die männliche Form verwendet. Entsprechende Begriffe gelten im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich für alle Geschlechter und implizieren keinesfalls eine Präferenz oder Wertung.

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Novartis Pharma GmbH
Anschrift:	Novartis Pharma GmbH Sophie-Germain-Straße 10 90443 Nürnberg

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Novartis Europharm Limited
Anschrift:	Novartis Europharm Limited Vista Building Elm Park, Merrion Road Dublin 4 Irland

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Iptacopan
Handelsname:	Fabhalta®
ATC-Code:	L04AJ08
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	43501
Pharmazentralnummer (PZN)	19176380 (200 mg; 56 Hartkapseln) 19176397 (200 mg; 3 x 56 Hartkapseln)
ICD-10-GM-Code	N00.5, N00.6, N00.7, N00.9, N01.5, N01.6, N01.7, N01.9, N02.5, N02.6, N02.7, N02.9, N03.5, N03.6, N03.7, N03.9, N04.5, N04.6, N04.7, N04.9, N05.5, N05.6, N05.7, N05.9, N06.5, N06.6, N06.7, N06.9
Alpha-ID	I7030: Akutes nephritisches Syndrom mit diffuser mesangiokapillärer Glomerulonephritis I7031: Akutes nephritisches Syndrom mit Dense-deposit-Krankheit I7033: Akute progrediente Glomerulonephritis I87177: Akute glomeruläre Krankheit I7045: Rapid-progressives nephritisches Syndrom mit diffuser mesangiokapillärer Glomerulonephritis I7046: Rapid-progressives nephritisches Syndrom mit Dense-deposit-Krankheit I131325: Pauci-immune Glomerulonephritis I87178: Rapid-progressive glomeruläre Krankheit I7064: Persistierende Hämaturie mit diffuser mesangiokapillärer Glomerulonephritis

	I7066: Persistierende Hämaturie mit Dense-deposit-Krankheit I7068: Persistierende Hämaturie mit Glomerulonephritis mit diffuser Halbmondbildung I7051: Persistierende Hämaturie I7075: Chronische proliferierende Glomerulonephritis I7077: Chronisches nephritisches Syndrom mit Dense-deposit-Krankheit I7078: Chronische progrediente Glomerulonephritis I542: Chronische Glomerulonephritis I7088: Nephrotisches Syndrom mit diffuser mesangiokapillärer Glomerulonephritis I7089: Nephrotisches Syndrom mit Dense-deposit-Krankheit I7090: Nephrotisches Syndrom mit Glomerulonephritis mit diffuser Halbmondbildung I77807: Akute Nephrose I1223: Membranoproliferative Glomerulonephritis I7092: Progrediente Glomerulonephritis mit Nephritis I388: Glomerulonephritis I7097: Isolierte Proteinurie mit diffuser mesangiokapillärer Glomerulonephritis I7098: Isolierte Proteinurie mit Dense-deposit-Krankheit I7099: Isolierte Proteinurie mit Glomerulonephritis mit diffuser Halbmondbildung I97124: Isolierte Proteinurie mit glomerulären Läsionen
--	--

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Iptacopan (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).	31.03.2025	C
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Fabhalta wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die eine hämolytische Anämie aufweisen.	17.05.2024

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
C	Erwachsene Patienten mit C3G	Nicht zutreffend
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichnung zu markieren.		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Entsprechend der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 ist Iptacopan als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) zugelassen. Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 Sozialgesetzbuch (SGB) V und § 12 Nr. 1 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) gilt der medizinische Zusatznutzen für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens bereits durch die Zulassung als belegt, sofern der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 30 Millionen Euro nicht übersteigt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien bestimmt.

Für Iptacopan ist aus diesem Grund keine zweckmäßige Vergleichstherapie zu benennen.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Die Patientenpopulation der APPEAR-C3G-Studie ist weitestgehend repräsentativ für die C3G-Population, die aufgrund ihrer hohen Proteinurie (> 1 g/g) ein Risiko für eine Krankheitsprogression hat. Der mittlere Ausgangswert der Proteinurie lag im nephrotischen Bereich (≥ 3 g/g), einem häufigen klinischen Phänotyp bei C3G, obwohl 45 % der Teilnehmer eine immunsuppressive Therapie mit Mycophenolsäure und/oder Kortikosteroiden erhielten. Die Urin-Protein-Kreatinin-Ratio (UPCR) betrug im Mittel 3,26 (SD: 2,306) bei den Teilnehmern, die Immunsuppressiva erhielten, und 3,51 (1,873) bei denjenigen, die keine einnahmen.

Die eGFR-Werte der Patienten lagen mit durchschnittlich ca. 90 – 100 ml/min/1,73 m² noch im unauffälligen Bereich. Während die Proteinurie ein klinisches Symptom ist und die aktuelle Schädigung der Niere abbildet, stellt die eGFR ein Maß für die vorhandene Reservefunktion der Niere dar. Es ist davon auszugehen, dass die C3G-Erkrankung der Studienpatienten zum Zeitpunkt der Baseline-Erhebung zwar bereits fortgeschritten war, aber die noch hohen eGFR-Werte die vermutlich bereits vorhandene strukturelle Schädigung der Niere maskierten.

In den patientenberichteten Endpunkten zeigt sich, dass die Patienten zum Zeitpunkt der Baseline-Erhebung von krankheitsassoziierten Symptomen wie z. B. Fatigue noch nicht stark betroffen waren. Je nach Endpunkt erreichten bis zu 50 % der Patienten so hohe Werte auf den Skalen, dass es nicht möglich war, während der Studie noch eine weitere Verbesserung zu erzielen (siehe Tabelle 1-7).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Kategorisierung der Baseline-Werte für patientenberichtete Endpunkte – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

APPEAR-C3G	Behandlungsgruppen	
<i>Baseline-Werte PRO (FAS)</i>	Iptacopan (N = 38) n (%)	Placebo (N = 36) n (%)
Anteil der Patienten		
FACIT-Fatigue		
Verbesserung nicht möglich	19 (50,0)	15 (41,7)
Verbesserung/Verschlechterung möglich	17 (44,7)	16 (44,4)
fehlender Baseline-Wert	2 (5,3)	5 (13,9)
EQ-5D-5L VAS		
Verbesserung nicht möglich	17 (44,7)	15 (41,7)
Verbesserung/Verschlechterung möglich	19 (50,0)	16 (44,4)
fehlender Baseline-Wert	2 (5,3)	5 (13,9)
PGI-S		
Verbesserung nicht möglich	15 (39,5)	10 (27,8)
Verbesserung/Verschlechterung möglich	21 (55,3)	21 (58,3)
fehlender Baseline-Wert	2 (5,3)	5 (13,9)
SF-36 PCS		
Verbesserung nicht möglich	0	1 (2,8)
Verbesserung/Verschlechterung möglich	36 (94,7)	30 (83,3)
fehlender Baseline-Wert	2 (5,3)	5 (13,9)
SF-36 MCS		
Verbesserung nicht möglich	4 (10,5)	2 (5,6)
Verbesserung/Verschlechterung möglich	32 (84,2)	29 (80,6)
fehlender Baseline-Wert	2 (5,3)	5 (13,9)
FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; FAS: Full Analysis Set; MCS: Mental Component Summary; N: Anzahl der Patienten gesamt; n (%): Anzahl (Anteil) der Patienten mit Ereignis; PCS: Physical Component Summary; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; PRO: Patientenberichteter Endpunkt (Patient-reported Outcome); SF-36: Short Form 36; VAS: Visuelle Analogskala		

Die doppelblinde Behandlung mit Studienmedikation erfolgte über sechs Monate; nahezu alle Patienten (> 97 %) erhielten zusätzlich RAS-Inhibitoren. Das Behandlungsziel der Studie bestand darin, ein Fortschreiten der Erkrankung zu verhindern. Deswegen wurde die patientenrelevante Verbesserung in den oben erwähnten Endpunkten zwar wie geplant analysiert, aber im vorliegenden Modul nur ergänzend dargestellt. Für die patientenrelevanten zur Nutzenbewertung herangezogenen Endpunkte lassen sich die Ergebnisse wie folgt zusammenfassen (siehe auch Tabelle 1-8).

Hauptanalyse

- In der Studie APPEAR-C3G traten keine Todesfälle auf.
- In der Endpunktkategorie *Morbidität* zeigt sich sowohl hinsichtlich der Reduktion der UPCR als auch im kombinierten Nierenendpunkt ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Iptacopan. Dieser Effekt war in allen Operationalisierungen der beiden Endpunkte nachweisbar und teilweise sehr deutlich ausgeprägt (RR > 4, siehe Tabelle 1-8).
- In den weiteren Endpunkten der Endpunktkategorie *Morbidität* sowie den Endpunktkategorien *gesundheitsbezogene Lebensqualität* und *Nebenwirkungen* zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Ergänzende Analyse zu Verbesserungen bei patientenberichteten Endpunkten

- In der Endpunktkategorie *Morbidität* zeigt sich in der ergänzend dargestellten Operationalisierung des PGI-S ein statistisch signifikanter Nachteil für Iptacopan, der sich jedoch in den Operationalisierungen der Hauptanalyse nicht bestätigt.
- In den weiteren Endpunkten dieser Endpunktkategorie sowie der Endpunktkategorie *gesundheitsbezogene Lebensqualität* zeigen sich bezüglich der ergänzend dargestellten Operationalisierungen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Generell ist zu beachten, dass Verbesserungen aufgrund der hohen Ausgangswerte je nach Endpunkt bei bis zu 50 % der Patienten nicht möglich waren.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studie APPEAR-C3G (Analyse bis Monat 6)

Endpunkt/Operationalisierung ^a	Iptacopan vs. Placebo	
	Effektschätzer [95 %-KI]	p-Wert
HAUPTANALYSE		
Mortalität		
In der Studie APPEAR-C3G traten keine Todesfälle auf.		
Morbidität		
Veränderung der UPCR ab Baseline	MD: -0,5 [-0,72; -0,22]	< 0,001
	Hedges' g: -0,87 [-1,35; -0,40]	< 0,001
Reduktion der UPCR um ≥ 1 g/g gegenüber Baseline	RR: 4,57 [1,76; 11,89]	0,002
Reduktion der UPCR um $\geq 1,5$ g/g gegenüber Baseline	RR: 2,95 [1,08; 8,07]	0,035
Verbesserung der UPCR gegenüber Baseline um mind. eine Stufe ^b	RR: 2,39 [1,10; 5,21]	0,029
Verbesserung der UPCR um mind. eine Stufe ^b + Reduktion um ≥ 1 g/g gegenüber Baseline	RR: 3,72 [1,31; 10,58]	0,014
Reduktion der UPCR um ≥ 50 % gegenüber Baseline	RR: 4,18 [1,17; 14,91]	0,027
Keine Hämaturie (≤ 5 rbc/HPF)	RR: 1,09 [0,73; 1,63]	0,660
Reduktion der eGFR um ≤ 15 % gegenüber Baseline	RR: 1,01 [0,85; 1,19]	0,951
Reduktion der eGFR um ≤ 10 % gegenüber Baseline	RR: 1,13 [0,87; 1,47]	0,351
Reduktion der eGFR um ≤ 15 % und der UPCR um ≥ 50 % ggü. Baseline	RR: 4,18 [1,17; 14,91]	0,027
Reduktion der eGFR um ≤ 10 % und der UPCR um ≥ 50 % ggü. Baseline	RR: 3,83 [1,06; 13,83]	0,040
Veränderung des histologischen Gesamtaktivitätswerts ab Baseline	MD: -0,9 [-1,90; 0,18]	0,104
FACIT-Fatigue: Verschlechterung um $\geq 7,8$ Punkte gegenüber Baseline	RR: 0,85 [0,12; 6,08]	0,871
EQ-5D-5L VAS: Verschlechterung um ≥ 15 Punkte gegenüber Baseline	RR: 1,67 [0,30; 9,23]	0,554
PGI-S: Keine Verschlechterung um ≥ 1 Punkt gegenüber Baseline	RR: 0,99 [0,82; 1,19]	0,913
PGI-S: Verschlechterung um ≥ 1 Punkt gegenüber Baseline	RR: 1,07 [0,30; 3,77]	0,915
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
SF-36 PCS: Verschlechterung um $\geq 9,4$ Punkte gegenüber Baseline	RR: 0,44 [0,04; 4,77]	0,498
SF-36 MCS: Verschlechterung um $\geq 9,6$ Punkte gegenüber Baseline	RR: 1,07 [0,27; 4,32]	0,923
Nebenwirkungen^c		
Jegliche UE	RR: 1,14 [0,86; 1,53]	0,363
Jegliche SUE	RR: 2,84 [0,31; 26,08]	0,356
Jegliche schwere UE	RR: 1,89 [0,18; 20,00]	0,595
In der Studie APPEAR-C3G traten keine UE, die zum Behandlungsabbruch führten, auf.		

Endpunkt/Operationalisierung ^a	Iptacopan vs. Placebo	
	Effektschätzer [95 %-KI]	p-Wert
ERGÄNZENDE ANALYSEN		
Morbidität		
FACIT-Fatigue: Verbesserung um $\geq 7,8$ Punkte gegenüber Baseline	RR: 0,45 [0,12; 1,65]	0,227
EQ-5D-5L VAS: Verbesserung um ≥ 15 Punkte gegenüber Baseline	RR: 1,69 [0,51; 5,58]	0,386
PGI-S: Verbesserung um ≥ 1 Punkt gegenüber Baseline	RR: 0,28 [0,09; 0,83]	0,021
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
SF-36 PCS: Verbesserung um $\geq 9,4$ Punkte gegenüber Baseline	RR: 0,42 [0,04; 4,21]	0,458
SF-36 MCS: Verbesserung um $\geq 9,6$ Punkte gegenüber Baseline	RR: 0,65 [0,16; 2,63]	0,543
eGFR: geschätzte Glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate); EQ-5D-5L: European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Version; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; HPF: Hauptgesichtsfeld (High-Power Field); KI: Konfidenzintervall; MCS: Mental Component Summary; MD: Mittelwertdifferenz; n. b.: nicht berechnet; PCS: Physical Component Summary; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; RR: Relatives Risiko; SF-36: Short Form 36; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; UPCR: Urin-Protein-Kreatinin-Ratio; VAS: Visuelle Analogskala a: Details zur Operationalisierung siehe Abschnitt 4.3.1.3 in Modul 4 b: Verbesserung der UPCR gegenüber Baseline um mindestens eine Stufe bedeutet eine Verbesserung von $\geq 3,5$ g/g zu $< 3,5$ g/g, von $\geq 3,0$ g/g zu $< 3,0$ g/g und/oder von $\geq 1,0$ g/g zu $< 1,0$ g/g. c: Hier werden zusammenfassend die Ergebnisse für UE-Gesamtraten berichtet. Auch bei den Einzelergebnissen zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Aus Gründen der Übersichtlichkeit wird deswegen auf ihre Darstellung an dieser Stelle verzichtet.		

Geben Sie in Tabelle 1-9 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
C	Erwachsene Patienten mit C3G	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Nach den Vorgaben der AM-NutzenV sowie unter Berücksichtigung des Schweregrads der Erkrankung und des therapeutischen Ziels der Behandlung ergibt sich für alle Patienten im Anwendungsgebiet ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen**.

Der Bewertung des therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzens von Iptacopan liegt die randomisierte kontrollierte Studie APPEAR-C3G zugrunde. Aufgrund der Evidenzstufe 1b bei gleichzeitig hohem Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist die Aussagesicherheit der Studienergebnisse als Anhaltspunkt einzustufen.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

C3-Glomerulopathien sind sehr seltene chronisch entzündliche Erkrankungen der Niere. Hauptursächlich ist eine unkontrollierte Aktivierung des alternativen Weges des Komplementsystems, welche in Ablagerungen des Komplementfaktors C3 in den Glomeruli resultiert. Dadurch entsteht ein chronischer Entzündungsprozess, welcher zu einer fortschreitenden Nierenschädigung führen kann. Typische Symptome und Anzeichen, die auftreten können, sind unter anderem Proteinurie, Ödeme, Bluthochdruck, Hämaturie, Müdigkeit sowie eine abnorme Nierenfunktion. Schätzungen zufolge schreitet die Nierenschädigung bei ca. 30 – 50 % der Patienten innerhalb von zehn Jahren ab der Diagnose bis zur terminalen Niereninsuffizienz fort. Bei dieser sind die Nieren irreversibel geschädigt, sodass Patienten ohne eine Nierentransplantation oder Dialyse nicht überleben können.

Für die Diagnosestellung einer C3G ist eine Nierenbiopsie erforderlich, anhand derer mittels Immunfluoreszenz-Mikroskopie eine dominante Färbung für C3 in den Glomeruli nachgewiesen werden muss. Zusätzliche elektronenmikroskopische Untersuchungen ermöglichen anhand der Lokalisation und weiterer Merkmale der Komplementablagerungen eine Unterscheidung der C3G in Dense Deposit Disease (DDD) und C3-Glomerulonephritis (C3GN). Diese beiden Unterformen der C3G weisen überlappende klinische und pathologische Merkmale auf, die auf ein Krankheitskontinuum hindeuten.

Die Zielpopulation des vorliegenden Dossiers sind erwachsene Patienten mit C3G, welche mit einem Renin-Angiotensin-System (RAS)-Inhibitor behandelt werden, die intolerant gegen RAS-Inhibitoren sind oder bei denen ein RAS-Inhibitor kontraindiziert ist.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Da es sich bei der C3G um eine sehr seltene Nierenerkrankung handelt, gibt es bisher weder zugelassene Therapieoptionen zur Behandlung der C3G noch optimale Behandlungsstrategien. Zu den derzeit verwendeten Therapieoptionen gibt es keine Evidenz aus kontrollierten Studien mit C3G-Patienten. Zudem weisen sie viele Einschränkungen auf wie beispielsweise eine mangelnde Wirksamkeit und viele Nebenwirkungen.

Neben dem beschriebenen Mangel an Behandlungsoptionen erfahren C3G-Patienten erhebliche emotionale und physische Belastungen, die ihr tägliches Leben stark beeinträchtigen. Angesichts der hohen Krankheitslast von C3G-Patienten, dem hohen Risiko eines Nierenversagens sowie dem Mangel an zugelassenen Arzneimitteln besteht ein dringender Bedarf an zielgerichteten Therapieoptionen, deren Wirksamkeit und Sicherheit in kontrollierten Studien untersucht wurden.

Mit Iptacopan steht C3G-Patienten erstmalig ein zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung, dessen Wirksamkeit und Sicherheit speziell zur Behandlung der C3G in einer RCT (APPEAR-C3G) nachgewiesen wurde. Iptacopan deckt den therapeutischen Bedarf von C3G-Patienten, da es signifikant die Proteinurie reduziert, die eGFR stabilisiert und gleichzeitig ein günstiges Sicherheitsprofil aufweist. Die Studienergebnisse der APPEAR-C3G deuten somit darauf hin, dass Patienten, die mit Iptacopan behandelt werden, ein geringeres Risiko aufweisen, ein Nierenversagen zu erleiden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-10 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
C	Erwachsene Patienten mit C3G	233 [110 – 368]
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-11 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
C	Erwachsene Patienten mit C3G	Erwachsene Patienten mit C3G	Nicht quantifizierbar	233 [110 – 368]
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
C	Erwachsene Patienten mit C3G	460.510,81
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
C	Erwachsene Patienten mit C3G	Nicht zutreffend	Erwachsene Patienten mit C3G	Nicht zutreffend
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Novartis verfügt über ein funktionsfähiges Pharmakovigilanzsystem und gewährleistet damit die Einhaltung der Verpflichtungen, die sich aus den im Risk Management Plan (RMP) angegebenen potenziellen Sicherheitsbedenken ergeben. Es sind insbesondere die folgenden Punkte der Fachinformation zu berücksichtigen:

- Ärzte müssen mit dem Schulungsmaterial für Ärzte vertraut sein, eine Nutzen-Risiko-Abwägung durchführen sowie das Informationspaket für Patienten aushändigen.
- Iptacopan kann das Risiko für lebensbedrohliche oder tödliche Infektionen durch bekapselte Bakterien erhöhen. Daher muss gegen *Neisseria meningitidis* und *Streptococcus pneumoniae* Bakterien geimpft werden. Es wird empfohlen gegen *Haemophilus influenzae* Typ B zu impfen.
- Impfstoffe sollten mindestens 2 Wochen vor Behandlungsbeginn verabreicht werden.
- Bei Behandlungseinleitung vor der Impfung sollten die Patienten schnellstmöglich geimpft werden und bis 2 Wochen nach der Impfung eine Antibiotikaphylaxe erhalten.
- Bei Anzeichen einer schwerwiegenden Infektion soll unverzüglich ärztliche Hilfe in Anspruch genommen werden.
- Während der Behandlung einer Infektion kann die Anwendung von Iptacopan nach einer Nutzen-Risiko-Abwägung in Betracht gezogen werden.
- Die empfohlene Dosis von Iptacopan beträgt 200 mg zweimal täglich oral.
- Ein Absetzen von Iptacopan wird ohne klinische Indikation nicht empfohlen.

Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder sonstige Bestandteile.

- Keine Impfung gegen *Neisseria meningitidis* und *Streptococcus pneumoniae*, es sei denn, das Risiko einer Verzögerung der Behandlung mit Iptacopan überwiegt das Risiko einer Infektion durch diese Bakterien.
- Nicht abgeklungene Infektion bei Behandlungsbeginn durch *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* oder *Haemophilus influenzae* Typ B.

Besondere Patientengruppen

- Iptacopan wird nicht empfohlen bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung.
- Die Sicherheit und Wirksamkeit von Iptacopan bei Kindern und Jugendlichen im Alter von unter 18 Jahren ist nicht erwiesen.
- Bei schwangeren Frauen oder Frauen, die planen, schwanger zu werden, darf die Anwendung von Iptacopan nur nach einer sorgfältigen Nutzen-Risiko-Abwägung in Betracht gezogen werden.

Stillzeit

- Es liegen keine Daten zu den Auswirkungen von Iptacopan auf das gestillte Kind vor. Ein Risiko für das Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Iptacopan verzichtet werden soll.

Gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln

- Die gleichzeitige Anwendung mit starken Induktoren von CYP2C8, UGT1A1, PgP, BCRP und OATP1B1/3 wird wegen der Möglichkeit einer verringerten Wirksamkeit von Iptacopan nicht empfohlen.

Auswirkungen von anderen Arzneimitteln auf Iptacopan

- Die gleichzeitige Verabreichung von starken Induktoren von CYP2C8, UGT1A1, PgP, BCRP und OATP1B1/3, wie Rifampicin wird wegen einer möglichen verminderten Wirksamkeit von Iptacopan nicht empfohlen.

Auswirkungen von Iptacopan auf andere Arzneimittel

- Vorsicht ist geboten bei gleichzeitiger Anwendung mit empfindlichen CYP3A4-Substraten, insbesondere bei solchen mit geringer therapeutischer Breite (z. B. Carbamazepin, Ciclosporin, Ergotamin, Fentanyl, Pimozid, Chinidin, Sirolimus, Tacrolimus).
- Vorsicht ist geboten bei gleichzeitiger Anwendung mit empfindlichen CYP2C8-Substraten.