

Dokumentvorlage, Version vom 20.03.2025

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Iptacopan (Fabhalta[®])

Novartis Pharma GmbH

Modul 3 D

*Erwachsene Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie
(PNH), die eine hämolytische Anämie aufweisen*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung, Prüfungsteilnehmer im
Geltungsbereich des SGB V

Stand: 12.12.2025

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	6
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	21
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	21
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	24
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	24
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	34
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	41
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	52
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	63
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	64
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2	65
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	75
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	75
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	77
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	79
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	81
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	84
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	85
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	87
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3	88
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	91
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	91
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	97
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	98
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	99
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	101
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	101
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	101
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	102
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5	103

3.6	Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben	104
3.6.1.	Referenzliste für Abschnitt 3.6	105

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Subpopulationen und zweckmäßige Vergleichstherapien für Iptacopan	10
Tabelle 3-2: Zugelassene Arzneimittel zur Behandlung von Patienten mit PNH.....	14
Tabelle 3-3: Subpopulationen und zweckmäßige Vergleichstherapien für Iptacopan	20
Tabelle 3-4: Zugelassene Wirkstoffe und Angaben zu Dosierung und Applikationsform	36
Tabelle 3-5: Klassifikation des Therapieansprechens auf terminale Komplement- Inhibitoren	37
Tabelle 3-6: Literaturangaben zur Inzidenz und Prävalenz der PNH.....	42
Tabelle 3-7: Herleitung der Inzidenzrate von Patienten mit PNH bei Diagnosestellung pro 100.000 Patienten pro Jahr in der InGef-Forschungsdatenbank	46
Tabelle 3-8: Inzidenzrate von Patienten mit PNH bei Diagnosestellung pro 100.000 Einwohner in Deutschland pro Jahr	47
Tabelle 3-9: Herleitung der Prävalenz von Patienten mit PNH pro 100.000 Personen pro Jahr in der InGef-Forschungsdatenbank.....	48
Tabelle 3-10: Prävalenz von Patienten mit PNH pro 100.000 Personen pro Jahr in der deutschen Gesamtpopulation.....	49
Tabelle 3-11: Inzidente erwachsene Patienten mit PNH in den Jahren 2017 bis 2021 nach Alter und Geschlecht.....	50
Tabelle 3-12: Prävalente erwachsene Patienten mit PNH in den Jahren 2017 bis 2022 nach Alter und Geschlecht.....	50
Tabelle 3-13: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation.....	53
Tabelle 3-14: Subpopulationen für das zugrundeliegende Dossier	55
Tabelle 3-15: Patienten der Studie APPLY-PNH mit klinisch relevanter extravasaler Hämolyse und ohne.....	58
Tabelle 3-16: Prognose der Inzidenz von Patienten mit PNH in der deutschen Gesamtpopulation	61
Tabelle 3-17: Entwicklung und Prognose der Prävalenz von Patienten mit PNH in der deutschen Gesamtpopulation.....	62
Tabelle 3-18: Änderungen hinsichtlich der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation innerhalb der nächsten fünf Jahre.....	63
Tabelle 3-19: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	63
Tabelle 3-20: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	76
Tabelle 3-21: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	77
Tabelle 3-22: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	79

Tabelle 3-23: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	82
Tabelle 3-24: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	83
Tabelle 3-25: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	84
Tabelle 3-26: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)	85
Tabelle 3-27: Nebenwirkungen.....	96
Tabelle 3-28: Zusammenfassung der Risikominimierungsaktivitäten	100
Tabelle 3-29: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind.....	102
Tabelle 3-30: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dokuments vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet	105

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Therapiealgorithmus der PNH gemäß DGHO-Leitlinie [6]	17
Abbildung 3-2: Ablauf der Komplementkaskade und Wirkweise von Iptacopan	26
Abbildung 3-3: Pathophysiologie der PNH.....	28
Abbildung 3-4: Fließschema für die Diagnostik der PNH	32
Abbildung 3-5: Die PNH-Klonggröße weist eine bimodale Verteilung auf und korreliert mit der klinischen Symptomatik der Patienten.	33
Abbildung 3-6: Therapiealgorithmus der PNH gemäß DGHO-Leitlinie [1]	35

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AMIce	Arzneimittel-Informationssystem
AVP	Apothekenverkaufspreis
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
DBP	diastolischer Blutdruck
DGHO	Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
eGFR	geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
EK	Erythrozytenkonzentrat
EORTC	<i>European Organization for Research and Treatment of Cancer</i>
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
FLAER	fluoreszenzmarkiertes Proaerolysin
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GPI	Glycosylphosphatidylinositol
Hb	Hämoglobin
IU	International Unit
kg	Kilogramm
LDH	Laktatdehydrogenase
LDL	<i>low density lipoprotein</i>
MAC	Membranangriffkomplex
MAH	<i>marketing authorisation holder</i> , dt.: Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen
mg	Milligramm
min	Minute(n)
ml	Milliliter
MRHD	<i>maximum recommended human dose</i> , dt.: empfohlene Höchstdosis für den Menschen
NCA	<i>national command authority</i> , dt.: zuständige nationale Behörde
P	Properidin

PIG-A	Phosphatidyl-Inositol-Glycan-Klasse-A
PNH	paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie
PSUR	<i>Periodic Safety Update Reports</i> , dt.: regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte
PZN	Pharmazentralnummer
QLQ-C30	<i>Quality of Life Questionnaire Core 30</i>
RMP	Risikomanagement-Plan
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	MedDRA-Systemorganklasse
ULN	<i>Upper Limit of Normal</i>
VerfO	Verfahrensordnung
z. B.	Zum Beispiel
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)
- Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) (Abschnitt 3.5)
- Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben (Abschnitt 3.6)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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- beziehungsweise 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.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation abzustellen, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind 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 nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse 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 3 AM-NutzenV kann der Gemeinsame Bundesausschuss 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 AM-NutzenV 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.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Gemäß Zulassung wird Iptacopan (Fabhalta®) angewendet als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die eine hämolytische Anämie aufweisen [1].

Die Zielpopulation für Iptacopan im vorliegenden Anwendungsgebiet wird für das Dossier in drei Subpopulationen unterteilt (Tabelle 3-1).

Tabelle 3-1: Subpopulationen und zweckmäßige Vergleichstherapien für Iptacopan

	Subpopulation	Zweckmäßige Vergleichstherapie
a	Erwachsene mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die eine Hämolyse mit einem oder mehreren klinischen Symptomen haben (ohne Vorbehandlung)	- Eculizumab <i>oder</i> - Ravulizumab
b	Erwachsene mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die nach Behandlung mit Eculizumab oder Ravulizumab für mindestens 3 Monate nach wie vor anämisch sind mit klinisch relevanter extravasaler Hämolyse	- Pegcetacoplan
c	Erwachsene mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die nach Behandlung mit Eculizumab oder Ravulizumab für	- Eculizumab <i>oder</i> - Ravulizumab

mindestens 3 Monate nach wie vor anämisch sind und bei denen keine klinisch relevante extravasale Hämolyse vorliegt	
--	--

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Am 12. März 2020 fand für Iptacopan im Anwendungsgebiet paroxysmale hämolytische nächtliche Hämoglobinurie (PNH) ein erstes Beratungsgespräch beim G-BA statt (Vorgangsnummer 2020-B-002). Darin legte der G-BA im vorliegenden Anwendungsgebiet den Wirkstoff Eculizumab als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für Iptacopan fest [2].

Am 11. Januar 2021 informierte der G-BA darüber, dass der Unterausschuss Arzneimittel des G-BA in seiner Sitzung am 22. Dezember 2020 für Iptacopan infolge einer Neubewertung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse Eculizumab oder Ravulizumab als zVT festgelegt hat [3].

Am 23. November 2023 fand ein zweites Beratungsgespräch in der Indikation PNH statt (Vorgangsnummer 2023-B-234) [4]. Das Anwendungsgebiet, das Gegenstand dieser zweiten Beratung war, lautete:

„Iptacopan ist indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH),

- die eine Hämolyse mit einem oder mehreren klinischen Symptomen haben, oder
- die nach einer Behandlung mit einem Komplementinhibitor anämisch sind“

Für dieses Indikationsgebiet legte der G-BA folgende zVT fest:

- a) Erwachsene mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die eine Hämolyse mit einem oder mehreren klinischen Symptomen haben

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Iptacopan:

- Eculizumab

oder

- Ravulizumab

b) Erwachsene mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die nach Behandlung mit Eculizumab oder Ravulizumab für mindestens 3 Monate nach wie vor anämisch sind

- Pegcetacoplan

Am 14. November 2025 fand ein weiteres Beratungsgespräch im Anwendungsgebiet „FABHALTA wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die eine hämolytische Anämie aufweisen“ statt (Vorgangsnummer 2025-B-246) [5]. Der G-BA benannte nachfolgende zVT:

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Iptacopan als Monotherapie:

- Eculizumab

oder

- Ravulizumab

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Iptacopan als Monotherapie:

- Pegcetacoplan

oder

- Eculizumab + Danicopan

oder

- Ravulizumab + Danicopan

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Iptacopan ist seit dem 17. Mai 2024 mit dem Handelsnamen Fabhalta® zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Das Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation lautet [1]:

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

Nach der Zulassung von Iptacopan für die PNH wurde die Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) aktualisiert und enthält nun aktuelle Empfehlungen zu Iptacopan und anderen im Jahr 2024 zugelassenen Therapien [6].

Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung fand am 11. November 2024 eine mündliche Anhörung statt. In der Anhörung wurde unter anderem die Übertragbarkeit der Studie APPLY-PNH auf den deutschen Versorgungskontext diskutiert [7]. Auf Basis der schriftlichen Stellungnahmen und der Diskussion in der Anhörung merkte der G-BA in den Tragenden Gründen zum Beschluss an, dass „bei Patientinnen und Patienten mit klinisch signifikanter extravasaler Hämolyse, gekennzeichnet insbesondere durch eine persistierende Anämie, Retikulozytose und vorhandene Symptomatik, statt einer Fortführung der terminalen Komplementinhibition (C5-Komplementinhibitoren) eine Umstellung der Therapie zu einer proximalen Komplementinhibition (C3-Komplementinhibitoren) den aktuellen Versorgungsstandard darstellt.“ [8].

Basierend auf den aktualisierten Leitlinienempfehlungen [6] und den Tragenden Gründen der Nutzenbewertung von Iptacopan [8] ergibt sich aus Sicht von Novartis im zugrundeliegenden Anwendungsgebiet folgende zweckmäßige Vergleichstherapie für die nachfolgend definierten Subpopulationen.

Neben den Subpopulationen a) und b), die vom G-BA benannt wurden, ist basierend auf Leitlinien-Empfehlungen eine weitere Subpopulation c) zu definieren. Diese ergibt sich, da eine Umstellung von C5-Inhibitoren nur bei Patienten mit klinisch relevanter extravasaler Hämolyse empfohlen wird.

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Iptacopan:

- a) Erwachsene mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die eine Hämolyse mit einem oder mehreren klinischen Symptomen haben (ohne Vorbehandlung)
 - Eculizumab
- oder*
- Ravulizumab

- b) Erwachsene mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die nach Behandlung mit Eculizumab oder Ravulizumab für mindestens 3 Monate nach wie vor anämisch sind **mit klinisch relevanter extravasaler Hämolyse**

- Pegcetacoplan

- c) Erwachsene mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die nach Behandlung mit Eculizumab oder Ravulizumab für mindestens 3 Monate nach wie vor anämisch sind und **bei denen keine klinisch relevante extravasale Hämolyse vorliegt:**

- Eculizumab

oder

- Ravulizumab

Die zweckmäßige Vergleichstherapie leitet sich aus den Kriterien zur Herleitung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach Kapitel 5, § 6 Abs. 3 der Verfo des G-BA wie folgt ab:

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

Zur Behandlung von Patienten mit PNH sind die in Tabelle 3-2 aufgeführten Arzneimittel zugelassen:

Tabelle 3-2: Zugelassene Arzneimittel zur Behandlung von Patienten mit PNH

Wirkstoff	Anwendungsgebiet laut Fachinformation
Eculizumab	Soliris wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen mit <ul style="list-style-type: none"> - Paroxysmaler Nächtlicher Hämoglobinurie (PNH) Der klinische Nutzen ist bei Patienten mit Hämolyse, zusammen mit einem oder mehreren klinischen Symptomen als Hinweis auf eine hohe Krankheitsaktivität, nachgewiesen, unabhängig von der Transfusionshistorie (siehe Abschnitt 5.1) [...] [9]
Ravulizumab	<u>Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH)</u> Ultomiris wird angewendet zur Behandlung erwachsener und pädiatrischer Patienten ab einem Körpergewicht von 10 kg mit PNH: <ul style="list-style-type: none"> - bei Patienten mit Hämolyse zusammen mit einem oder mehreren klinischen Symptomen als Hinweis auf eine hohe Krankheitsaktivität, - bei Patienten, die klinisch stabil sind, nachdem sie mindestens während der vergangenen 6 Monate mit Eculizumab behandelt wurden.

	[...] [10]
Pegcetacoplan	ASPAVELI wird angewendet als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die eine hämolytische Anämie haben. [11]
Crovalimab	Piasky als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab 12 Jahren mit einem Gewicht von mindestens 40 kg mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH): <ul style="list-style-type: none"> • Bei Patienten mit Hämolyse mit klinischen Symptomen, die auf eine hohe Krankheitsaktivität hinweisen. • Bei Patienten, die nach mindestens 6 Monaten Behandlung mit einem Inhibitor der Komplementkomponente 5 (C5) klinisch stabil sind. [12]
Danicopan	Voydeya wird angewendet als Zusatztherapie zu Ravulizumab oder Eculizumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die eine residuale hämolytische Anämie haben (siehe Abschnitt 5.1). [13]

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

Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht in Betracht [4].

3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.

Für das vorliegende Anwendungsgebiet liegen folgende Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vor:

- **Crovalimab**, Beschluss vom 06. März 2025 [14]:
 - Ein Zusatznutzen ist nicht belegt (in beiden Subpopulationen).
 - Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede bei therapie-naiven Patienten.
 - Ein Vorteil im Endpunkt Fatigue und Nachteile im Endpunkt schwere UE bei vorbehandelten Patienten.
- **Danicopan**, Beschluss vom 22. November 2024 [15]:
 - Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

- Die Daten waren nicht bewertbar.
- **Pegcetacoplan** (vorbehandelte Patienten), Beschluss vom 15. September 2022 [16]:
 - Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.
 - Die Daten waren nicht bewertbar.
- **Pegcetacoplan** (nicht vorbehandelte Patienten), Beschluss vom 22. November 2024 [17]:
 - Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.
 - Die Daten waren nicht bewertbar.
- **Ravulizumab**, Beschluss vom 6. Februar 2020 [18]:
 - Ein Zusatznutzen ist nicht belegt (in beiden Subpopulationen).
 - Es liegt kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied vor.

Basierend auf den beschriebenen Beschlüssen der Nutzenbewertungen kann keine bevorzugte Wahl eines bestimmten Arzneimittels als zVT im vorliegenden Anwendungsgebiet abgeleitet werden.

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

Der anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse ist in der Onkopedia Leitlinie „Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH) - Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen“ abgebildet [6]. Gemäß den Empfehlungen der Leitlinie sollen bisher nicht vorbehandelte Patienten entweder über eine primäre terminale Komplementinhibition mit Crovalimab, Eculizumab oder Ravulizumab oder über eine primäre proximale Komplementinhibition mit Iptacopan oder Pegcetacoplan behandelt werden. Bei Patienten, bei denen nach einer terminalen Komplementinhibition durch Crovalimab, Eculizumab oder Ravulizumab eine klinisch relevante extravasale Hämolyse vorliegt, wird eine Umstellung auf eine proximale oder kombinierte Komplement-Inhibition durch Iptacopan, Pegcetacoplan oder Danicopan plus terminalen Inhibitor empfohlen (Abbildung 3-1).

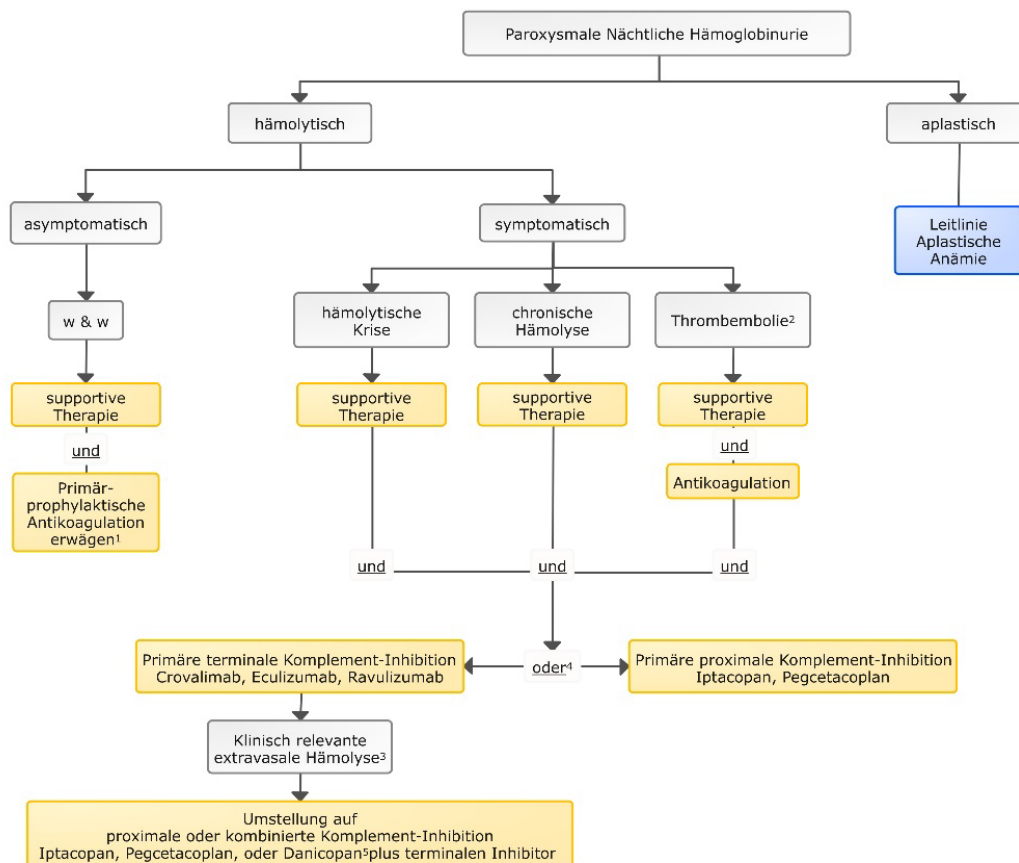


Abbildung 3-1: Therapiealgorithmus der PNH gemäß DGHO-Leitlinie [6]

Dabei wird die klinisch relevante extravasale Hämolyse wie folgt definiert:

„Als klinisch relevante extravasale Hämolyse gilt die **symptomatische Anämie** mit oder ohne Transfusionsbedarf für mindestens drei Monate unter Therapie mit C5-Inhibitoren bei gleichzeitig bestehender **signifikanter Retikulozytose** und Hämolysezeichen (siehe auch Kapitel 6.2.3.4).“ [6]

Daraus wird deutlich, dass die hämolytische Anämie zwar eine notwendige Voraussetzung für ein Vorliegen einer klinisch relevanten extravasalen Hämolyse ist, aber zusätzlich noch klinisch signifikante Symptome und eine signifikante Retikulozytose vorliegen müssen.

Basierend auf den Empfehlungen der Leitlinie ist das Anwendungsgebiet von Iptacopan in die nachfolgend definierten drei Subpopulationen zu unterteilen, da in diesen Subpopulationen gemäß Leitlinie jeweils andere Therapien möglich sind und empfohlen werden:

- a) Erwachsene mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die eine Hämolyse mit einem oder mehreren klinischen Symptomen haben (ohne Vorbehandlung).

- b) Erwachsene mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die nach Behandlung mit Eculizumab oder Ravulizumab für mindestens 3 Monate nach wie vor anämisch sind **mit klinisch relevanter extravasaler Hämolyse**.
- c) Erwachsene mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die nach Behandlung mit Eculizumab oder Ravulizumab für mindestens 3 Monate nach wie vor anämisch sind und **bei denen keine klinisch relevante extravasale Hämolyse vorliegt**.

Subpopulation a)

In der Subpopulation a) kommen gemäß Zulassung Eculizumab, Ravulizumab, Crovalimab und Pegcetacoplan als zVT in Frage. Zuletzt legte der G-BA in einer vergleichbaren Subpopulation für Crovalimab folgende zVT fest [14]:

„Erwachsene und pädiatrische Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von ≥ 40 kg mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH) mit einer hohen Krankheitsaktivität, gekennzeichnet durch klinische Symptome einer Hämolyse

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Eculizumab oder Ravulizumab“

In den Tragenden Gründen begründete der G-BA den Ausschluss von Iptacopan und Pegcetacoplan als zVT wie folgt [19]:

„Hinsichtlich der proximalen Komplementinhibitoren Pegcetacoplan und Iptacopan führen die klinischen Sachverständigen in der mündlichen Anhörung aus, dass es aufgrund der geringeren klinischen Erfahrungen mit dieser Substanzklasse in der Versorgung üblich sei, in der Erstlinientherapie zunächst einen terminalen Komplementinhibitor einzusetzen und beim Vorliegen signifikanter extravasaler Hämolyse auf einen proximalen Inhibitor zu wechseln.“

Als weitere zVT käme in der Subpopulation a) noch Crovalimab in Frage. Für Crovalimab zeigten sich in der Nutzenbewertung keine Vorteile gegenüber Eculizumab bei therapienaiven Patienten [14]. Da Crovalimab außerdem erst kürzlich zugelassen wurde und noch nicht in der Routine etabliert ist, ist es nach Auffassung von Novartis bisher nicht als zVT in der Subpopulation a) zu berücksichtigen.

Von den zugelassenen und gemäß Leitlinie empfohlenen Therapien sind daher aus Sicht von Novartis und in Übereinstimmung mit der Festlegung des G-BA im Beschluss zu Crovalimab Eculizumab oder Ravulizumab als zVT in der Subpopulation a) zu benennen.

Subpopulation b)

Bei vorbehandelten Patienten mit klinisch relevanter extravasaler Hämolyse empfiehlt die Leitlinie eine Umstellung auf eine proximale oder kombinierte terminale und proximale Komplementinhibition [6]. Hierfür kommen Pegcetacoplan oder Danicopan in Kombination mit Eculizumab oder Ravulizumab in Frage. Pegcetacoplan wurde vom G-BA in der Beratung vom 31. August 2023 bereits als zVT für Iptacopan festgelegt [4]. Für Danicopan in Kombination mit Eculizumab oder Ravulizumab lagen in der Nutzenbewertung keine bewertbaren Daten vor [15]. Da Danicopan in Kombination mit Eculizumab oder Ravulizumab zudem erst kürzlich zugelassen wurde und mit Pegcetacoplan bereits eine zugelassene und etablierte Therapiealternative vorliegt, ist Danicopan in Kombination mit Eculizumab oder Ravulizumab nach Auffassung von Novartis bisher noch nicht als zVT in der Subpopulation b) zu benennen. Zusammenfassend stellt somit **Pegcetacoplan die zVT für Subpopulation b)** dar.

Subpopulation c)

Diese Subpopulation ergibt sich aus dem Unterschied zwischen der restriktiveren Leitlinien-Empfehlung zur Therapieumstellung und dem breiteren Anwendungsgebiet von Iptacopan, was nachfolgend detailliert dargelegt wird: Während Iptacopan bei vorbehandelten Patienten bereits zugelassen ist, wenn diese eine hämolytische Anämie aufweisen, sollen vorbehandelte Patienten gemäß Leitlinie nur dann auf proximale oder kombinierte terminale und proximale Komplementinhibitoren umgestellt werden, sofern diese eine klinisch relevante extravasale Hämolyse aufweisen [1, 6]. Somit wäre eine Umstellung auf Iptacopan bei Patienten mit Anämie aber ohne klinisch relevante extravasale Hämolyse gemäß Zulassung von Iptacopan möglich, auch wenn dies aktuell von der Leitlinie nicht empfohlen wird. In den Tragenden Gründen der Nutzenbewertung von Iptacopan stellte der G-BA in Hinblick auf die zVT Folgendes fest [8]:

„In der Gesamtbewertung wird bei der Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens auf Basis der deutlichen Vorteile von Iptacopan gegenüber einer Fortführung der Therapie mit Eculizumab oder Ravulizumab (C5-Komplementinhibitoren) von einer eingeschränkten Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie APPLY-PNH auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen. Dem liegt zugrunde, dass insbesondere unter Berücksichtigung der Aussagen klinischer Experten im Stellungnahmeverfahren bei Patientinnen und Patienten **mit klinisch signifikanter extravasaler Hämolyse, gekennzeichnet insbesondere durch eine persistierende Anämie, Retikulozytose und vorhandene Symptomatik**, statt einer Fortführung der terminalen Komplementinhibition (C5-Komplementinhibitoren) eine Umstellung der Therapie zu einer proximalen Komplementinhibition (C3-Komplementinhibitoren) den aktuellen Versorgungsstandard darstellt. Diesbezüglich wurden in die Studie APPLY-PNH anämische Patientinnen und Patienten mit einem Hb-Wert von unter 10 g/dl eingeschlossen, von denen circa 63 % der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und circa 69 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm zu Baseline PNH-assoziierte Symptome aufwiesen. Über die Hälfte der

Patientinnen und Patienten beider Studienarme wies zudem eine Transfusionshistorie in den letzten sechs Monaten vor Randomisierung auf. Die Retikulozytenzahl betrug zu Baseline in beiden Studienarmen im Median über 150×10^9 Zellen pro Liter. Somit ist davon auszugehen, dass **für einen großen Teil der Patientinnen und Patienten der Studie APPLY-PNH die unveränderte Fortführung der Therapie mit Ravulizumab oder Eculizumab nicht den aktuellen deutschen Versorgungsstandard abbildet.**“

Im Umkehrschluss bildet die Fortführung von Ravulizumab und Eculizumab für einen Teil der vorbehandelten Patienten den aktuellen deutschen Versorgungsstandard ab.

Daraus ergibt sich Subpopulation c), die vorbehandelte Patienten umfasst, die eine Anämie aufweisen, aber **nicht** die Kriterien für eine klinisch relevante extravasale Hämolyse erfüllen. Diese Patienten sind vom Anwendungsgebiet von Iptacopan zur Behandlung der PNH umfasst, erfüllen aber gemäß der Leitlinie noch nicht die Bedingungen für die Umstellung auf proximale oder kombinierte Komplementinhibitoren. Für diese Patienten wird somit, entsprechend den aktuellen Leitlinien, eine Fortführung der vorherigen Therapie empfohlen. Da bei den (zuvor) therapienaiven Patienten Eculizumab und Ravulizumab die zVT darstellen (siehe Herleitung für die Subpopulation a), ist bei vorbehandelten Patienten mit hämolytischer Anämie, bei denen keine klinisch relevante extravasale Hämolyse vorliegt (Subpopulation c), nach Auffassung von Novartis folglich die Fortführung der Therapie mit Eculizumab oder Ravulizumab als zVT zu benennen.

Fazit zur Herleitung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zusammengefasst ergeben sich für die vom G-BA festgelegten Subpopulationen a) und b) sowie für die auf Basis der obigen Ausführungen hergeleiteten Subpopulation c) die nachfolgenden zweckmäßigen Vergleichstherapien (Tabelle 3-3).

Tabelle 3-3: Subpopulationen und zweckmäßige Vergleichstherapien für Iptacopan

	Subpopulation	Zweckmäßige Vergleichstherapie
a	Erwachsene mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die eine Hämolyse mit einem oder mehreren klinischen Symptomen haben (ohne Vorbehandlung)	- Eculizumab <i>oder</i> - Ravulizumab
b	Erwachsene mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die nach Behandlung mit Eculizumab oder Ravulizumab für mindestens 3 Monate nach wie vor anämisch sind mit klinisch relevanter extravasaler Hämolyse	- Pegcetacoplan
c	Erwachsene mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die nach Behandlung mit Eculizumab oder Ravulizumab für mindestens 3 Monate nach wie vor anämisch	- Eculizumab <i>oder</i> - Ravulizumab

	sind und bei denen keine klinisch relevante extravasale Hämolyse vorliegt	
--	--	--

Gegenstand des Dossiers ist die Subpopulation c).

Für die Subpopulationen a) und b) werden im Dossier keine Daten vorgelegt, da keine Studien mit Iptacopan gegenüber der vom G-BA definierten zVT identifiziert wurden.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.1 und 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Informationen zur Beschreibung der zVT basieren auf den entsprechenden Niederschriften zum Beratungsgespräch (Vorgangsnummer 2020-B-002 [2], 2023-B-234 [4], 2025-B-246 [5]), auf dem Schreiben des G-BA vom 11. Januar 2021 [3] sowie auf den Tragenden Gründen (Vorgangsnummer 2024-07-01-D-1075 [8]).

Das Arzneimittel-Informationssystem (AMIce) des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) wurde nach aktuell zugelassenen Wirkstoffen für das Anwendungsgebiet durchsucht. Weiterführende Angaben wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen [1, 9-13].

Als weitere Quellen zur Beschreibung der zVT sind diverse Beschlüsse des G-BA zu benennen [14-18].

Für die Darstellung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse wurde die Onkopedia Leitlinie „Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH) - Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen“ herangezogen [6].

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.1 bis 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Fabhalta 200 mg Hartkapseln (Stand: 03/2025). 2025.

2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2020-B-002. 2020.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie Beratungsanforderung 2020-B-369-z LNP-023 zur Behandlung der paroxysmalen nächtlichen Hämoglobinurie (PNH). 2021.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2023-B-234 Iptacopan zur Behandlung erwachsener Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH). 2023.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2025-B-246. 2025.
6. Schubert J, Bettelheim P, Brümmendorf TH, Burmester PO, Göbel U, Höchsmann B, et al. Onkopedia Leitlinie - Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH) - Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen (Stand Sept. 2024). 2024.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V des Gemeinsamen Bundesausschusses hier: Iptacopan (D-1075). 2024.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Iptacopan (paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie). 2024.
9. Alexion Europe SAS. Fachinformation für Soliris 300mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand 07/2025). 2025.
10. Alexion Europe SAS. Fachinformation für ULTOMIRIS (Stand 08/2025). 2025.
11. Swedish Orphan Biovitrum AB (publ). Fachinformation ASPAVELI 1.080 mg Infusionslösung (Stand 05/2025). 2025.
12. Roche Registration GmbH. Fachinformation für Piasmy® 340 mg Injektions-/Infusionslösung (Stand 04/2025). 2025.
13. Alexion Europe SAS. Fachinformation für Voydeya Filmtabletten (Stand 01/2025). 2025.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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) Crovalimab (Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie, ≥ 12 Jahre, ≥ 40 kg). 2025.
15. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Danicopan (Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie mit residualer hämolytischer Anämie, Zusatztherapie zu Ravulizumab oder Eculizumab) – Kombinationstherapie Beschluss vom: 22. November 2024 In Kraft getreten am: 22. November 2024 BAnz AT 03.01.2025 B4. 2024.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Pegcetacoplan (Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie, vorbehandelte Patienten). Beschluss vom: 15. September 2022 In Kraft getreten am: 15. September 2022 BAnz AT 11.11.2022 B2. 2022.
17. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Pegcetacoplan (neues Anwendungsgebiet: Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie, nicht vorbehandelte Patienten) Beschluss vom: 22. November 2024 In Kraft getreten am: 22. November 2024 BAnz AT 27.12.2024 B3. 2024.

18. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Ravulizumab Beschluss vom: 6. Februar 2020
In Kraft getreten am: 6. Februar 2020 BAnz AT 16.03.2020 B1. 2020.
19. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des
Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a
des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Crovalimab (Paroxysmale nächtliche
Hämoglobinurie, ≥ 12 Jahre, ≥ 40 kg). 2025.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Die PNH ist eine seltene, erworbene und potenziell lebensbedrohliche hämatologische Erkrankung, die zu den Knochenmarkversagen-Erkrankungen zählt [1]. Typische Symptome der PNH sind eine intravasale Hämolyse (Zerfall von roten Blutkörperchen im Gefäßsystem), eine ausgeprägte Fatigue sowie eine Thrombophilie (erhöhte Thromboseneigung) [1].

Ursächlich für die Entstehung der PNH sind Mutationen im Phosphatidyl-Inositol-Glycan-Klasse-A (PIG-A)-Gen, die in pluripotenten hämatopoetischen Stammzellen des Knochenmarks auftreten [1, 2]. PIG-A kodiert für ein Protein, das für die Biosynthese des Glycosylphosphatidylinositol (GPI)-Ankers von Membranproteinen wesentlich ist [3]. Die Mutationen im PIG-A-Gen hämatopoetischer Stammzellen resultieren in einer fehlenden Synthese der GPI-Anker in einem signifikanten Anteil der peripheren Blutzellen. Dadurch werden wichtige membranständige Proteine, wie die komplementregulierenden Proteine CD55 (decay accelerating factor) und CD59 (membrane inhibitor of reactive lysis) nicht auf der Zelloberfläche exprimiert [4].

Da das Komplementsystem ein zentrales Element der Pathogenese der PNH darstellt, wird dieses im Nachfolgenden detailliert beschrieben.

Das Komplementsystem

Das Komplementsystem ist Teil der nichtzellulären angeborenen Immunantwort und dient in erster Linie der Abwehr von Krankheitserregern, aber auch der Beseitigung beschädigter Wirtszellen [5-8]. Das Komplementsystem besteht aus mehr als 50 verschiedenen Komplementfaktoren und ist gekennzeichnet durch eine kaskadenförmige Aktivierung inaktiver Enzymvorstufen, sogenannter Zymogene [9-11]. Diese inaktiven Komplementfaktoren werden als Folge eines Auslösers proteolytisch gespalten und dadurch in ihre aktive enzymatische Form überführt. Die so entstandenen aktiven Proteasen spalten ihrerseits weitere Zymogene der Komplementkaskade und aktivieren diese [11] (Abbildung 3-2).

Die Komplementkaskade kann über drei verschiedene Wege ausgelöst werden: klassischer Weg, Lektinweg und alternativer Weg [8, 11]. Unabhängig vom Auslöser stehen im Zentrum

des Komplementsystems das lösliche Protein C3, die C3-Konvertase sowie die generierten Spaltprodukte, das Opsonin C3b und das Anaphylatoxin C3a (Abbildung 3-2), die nachstehend beschriebene Effektorfunktionen bedingen [7, 12, 13].

Das Komplementsystem umfasst insgesamt drei verschiedene Effektorfunktionen. Dazu zählt zum einen die durch das Spaltprodukt C3b vermittelte Markierung von Krankheitserregern (Opsonisierung), die die Phagozytose von Pathogenen durch Immunzellen erleichtert [12, 14]. Eine weitere Effektorfunktion wird durch die Spaltprodukte C3a, C4a und C5a ausgelöst. Diese sogenannten Anaphylatoxine führen einerseits zu einer Degranulation von Mastzellen und folglich zur Freisetzung von Histamin, was die Gefäßpermeabilität beeinflusst. Des Weiteren dienen sie auch der Anlockung weiterer Immunzellen. Anaphylatoxine sind somit entzündungsfördernd [7, 15]. Als letzte Effektorfunktion ist die komplementvermittelte Zytolyse von Pathogenen durch Ausbildung eines Membranangriffkomplexes (MAC), einer Pore in der Zellmembran der Krankheitserreger, zu nennen [16, 17].

Zentrale Komponente bei der Entstehung der PNH ist der **alternative Weg** des Komplementsystems, weshalb im Folgenden der Fokus auf der Beschreibung dieses Weges der Komplementaktivierung liegt.

Im Gegensatz zum klassischen Weg und dem Lektinweg, deren Aktivierung durch Immunkomplexe bzw. Kohlenhydrate auf Oberflächen von Pathogenen ausgelöst wird, ist der alternative Signalweg kontinuierlich auf einem niedrigen Level aktiv [8, 9]. Der alternative Weg wird durch eine **spontane Hydrolyse** der Thioesterbindung des im Plasma gelösten Faktors C3 eingeleitet, wodurch aktiviertes C3(H₂O) entsteht [6, 10]. In einem ersten Schritt kommt es zur Bildung der **löslichen C3-Konvertase** des alternativen Weges. Hierfür binden die Faktoren B und D an das spontan entstandene C3(H₂O) [6]. Die Serinproteaseaktivität von Faktor D führt zur Spaltung von Faktor B in Ba und Bb [6, 18]. Das Spaltprodukt Bb, das ebenfalls eine Serinprotease darstellt, verbleibt an C3(H₂O) und bildet die lösliche C3-Konvertase des alternativen Weges: C3(H₂O)Bb [6, 19, 20]. Diese spaltet C3 in C3a und C3b (Abbildung 3-2). In einem zweiten Schritt kommt es zur Bildung der **membrangebundenen C3-Konvertase**: Ein großer Teil des durch die lösliche C3-Konvertase gebildeten C3b wird zwar durch Hydrolyse inaktiviert, aber ein Teil bindet über seine reaktive Thioestergruppe kovalent an die Oberfläche von Wirtszellen oder Krankheitserregern [6, 20]. Kovalent gebundenes C3b kann Faktor B binden, der wiederum durch Faktor D gespalten wird [9, 10, 18]. Dies führt zur Bildung der membrangebundenen C3-Konvertase des alternativen Weges, C3bBb [21]. Diese wird durch den Faktor P (Properdin) stabilisiert und kann über weitere Spaltung von C3 eine Amplifikationsschleife auslösen (Abbildung 3-2) [7, 8, 10]. Durch Bindung von C3b an die membrangebundene C3-Konvertase kommt es im weiteren Verlauf zur Bildung der **C5-Konvertase** C3bBbC3b, die C5 durch die Serinproteaseaktivität von Bb in C5a und C5b spaltet [9, 10]. Das Spaltprodukt C5b bindet kovalent auf der Zelloberfläche und leitet die Zusammenlagerung des **Membranangriffkomplexes** ein [8, 10]. Über Bindung der Faktoren C6, C7, C8 und 18 C9-Molekülen kommt es zur Ausbildung der Pore und Zellyse (Abbildung 3-2) [5, 10].

Unter physiologischen Bedingungen führen eine Vielzahl regulatorischer Proteine der löslichen Phase oder membrangebundene Regulatoren der Komplementaktivität dazu, dass keine aktiven C3- und C5-Konvertasen auf körpereigenen Zellen gebildet werden bzw. diese nicht stabil sind [6, 10]. Zwei dieser Regulatoren sind die GPI-verankerten Oberflächenproteine CD55 und CD59. CD55 verhindert die Bildung der C3-Konvertasen durch Bindung an C3b und C4b. Des Weiteren bindet CD55 an bereits bestehende C3-Konvertasen um ihren Abbau zu beschleunigen. CD59 schützt Zellen vor komplementvermittelter Zellyse, indem es an C8 und C9 bindet und so letztlich die Bildung des MAC unterbindet [22-25].

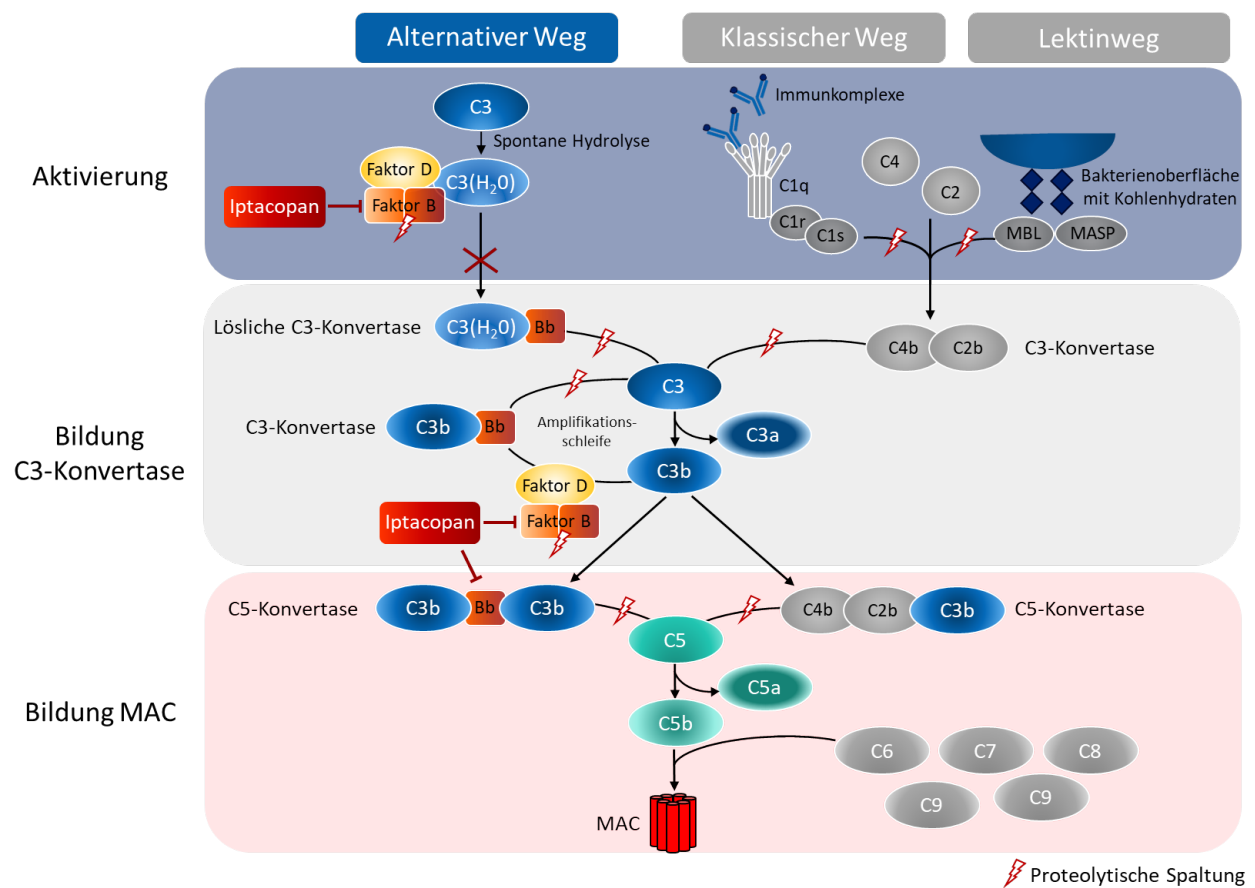


Abbildung 3-2: Ablauf der Komplementkaskade und Wirkweise von Iptacopan

Eigene Abbildung modifiziert nach [26, 27].

Pathophysiologie der PNH

Wie eingangs bereits erwähnt, sind zufällig erworbene somatische Mutationen im PIG-A-Gen in einzelnen pluripotenten hämatopoetischen Stammzellen des Knochenmarks ursächlich für die Entstehung einer PNH [1, 2]. Diese Mutationen führen in allen Abkömmlingen der mutierten hämatopoetischen Stammzellen zu einer gestörten Synthese der GPI-Anker, die für die Oberflächenexpression von Proteinen notwendig sind. Die Folge ist das vollständige oder

teilweise Fehlen von GPI-verankerten Proteinen auf der Zelloberfläche peripherer Blutzellen, wie beispielsweise der beiden Komplementregulatoren CD55 und CD59 [4, 28].

Da bei der PNH nicht alle hämatopoetischen Stammzellen Mutationen tragen, werden noch weitere Mechanismen diskutiert, die den Phänotyp der PNH erklären können. Eine potenzielle Erklärung ist ein zweistufiger Pathogeneseprozess, bestehend aus einer Phase der klonalen Selektion und der klonalen Expansion [29]. Im ersten Schritt der klonalen Selektion führt die GPI-Defizienz der hämatopoetischen Stammzellen hierbei zu einem Überlebensvorteil gegenüber normalen hämatopoetischen Stammzellen. Gegebenenfalls weitere erworbene somatische Mutationen der bereits PIG-A-mutierten Stammzellen können zu einem proliferativen Vorteil führen (klonale Expansion) [29].

Der Prozentsatz der betroffenen peripheren Blutzellen, die die genetische PIG-A-Mutation aufweisen, die sogenannte Klonegröße, kann bei Patienten mit PNH deutlich variieren und ist eng mit deren klinischem Erscheinungsbild assoziiert [30, 31]. So zeigen Patienten mit einer durchschnittlichen Klonegröße von über 70 % üblicherweise eine "klassische PNH" mit klinischer Hämolyse, multiplen PNH-Symptomen und einem erhöhten Thromboserisiko. Bei Patienten mit einer mittleren Klonegröße von bis zu 11 % treten meist Zytopenien und Knochenmarkversagen ohne klinische Hämolyse auf [30].

Als Konsequenz des GPI-Defizits in einem signifikanten Anteil der peripheren Blutzellen, den Abkömmlingen der PIG-A-mutierten hämatopoetischen Stammzellen, fehlen wichtige GPI-verankerte Proteine, wie die Komplement-Regulatoren CD55 und CD59, auf deren Zelloberfläche. Unter physiologischen Bedingungen verhindert CD55 die Bildung der C3-Konvertasen und beschleunigt den Abbau bereits bestehender C3-Konvertasen. CD59 unterbindet die Ausbildung des MAC und schützt die Zellen dadurch vor komplementvermittelter Zellyse (Abbildung 3-3) [22-25]. Das Fehlen dieser komplementregulierenden Proteine aufgrund des GPI-Defizits bewirkt eine erhöhte Sensitivität der Blutzellen gegenüber komplementvermittelter Zellyse. Dies führt unter anderem dazu, dass Erythrozyten der PNH-Patienten, selbst bei nur geringer Komplementaktivierung aufgrund der kontinuierlichen Aktivität des alternativen Weges des Komplementsystems, lysiert werden. Diese Hämolyse tritt meist intravasal (in den Blutgefäßen) auf, kann aber auch extravasal in Leber und Milz vorkommen (Abbildung 3-3) [28].

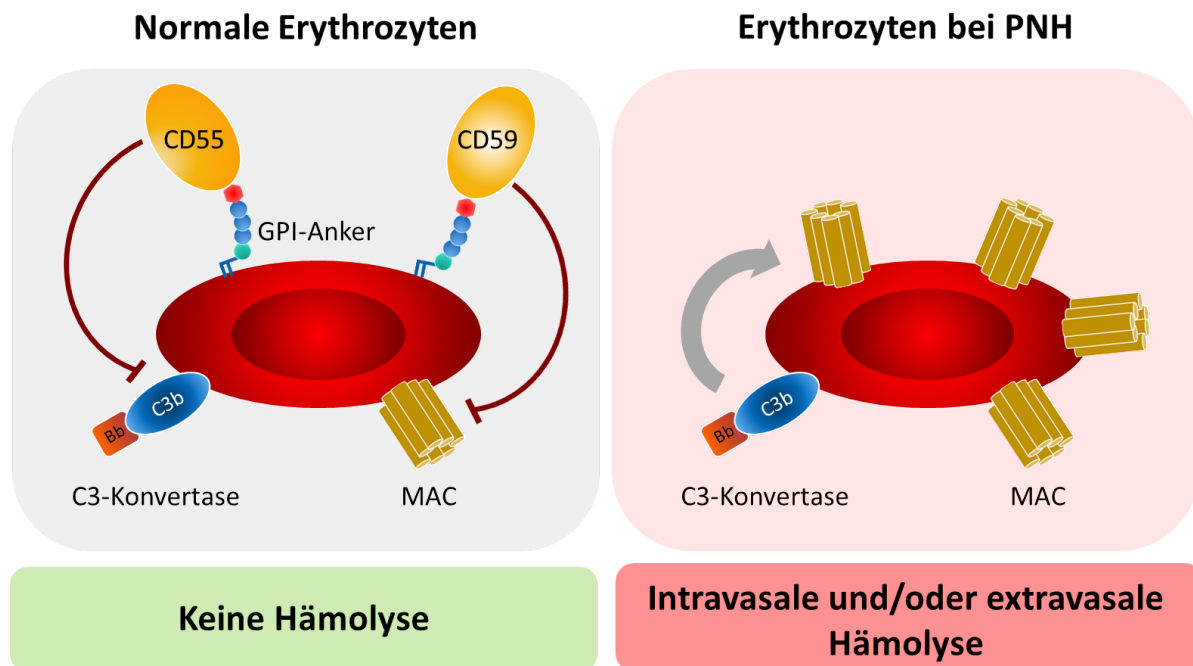


Abbildung 3-3: Pathophysiologie der PNH
Eigene Abbildung modifiziert nach [32].

Das durch die Hämolyse freigesetzte Hämoglobin ist ein zentraler pathophysiologischer Mechanismus der PNH. Freies Hämoglobin wird normalerweise durch Haptoglobin, CD163 und Hämopexin abgebaut. Diese Abbaumechanismen sind bei Patienten mit PNH jedoch überlastet, sodass es zu einer Akkumulation von freiem Hämoglobin im Plasma kommt [33]. Das freie Hämoglobin wird durch die Nieren herausgefiltert und färbt den (Morgen-)Urin dunkel. Diese sogenannte Hämoglobinurie tritt bei etwa einem Viertel der PNH-Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose auf [1].

Des Weiteren bindet freies Hämoglobin Stickoxide irreversibel, was zur Bildung von Nitrat und Methämoglobin führt. Normalerweise wird Stickoxid von den Endothelzellen synthetisiert und hat die Aufgabe, die Entspannung der glatten Muskulatur aufrechtzuerhalten sowie die Aktivierung und Aggregation von Blutplättchen zu hemmen. Der Mangel an Stickoxiden infolge des Abfangens durch freies Hämoglobin sowie die Hemmung der Stickoxid-Synthese tragen zur Deregulierung des Tonus der glatten Muskulatur und zur Aktivierung der Blutplättchen bei [28, 33]. Die daraus resultierenden Symptome sind vielfältig, u.a. Dyspnoe, Vaskulopathie und Vasospasmus (z.B. in der Niere), Thrombosen und Fatigue [1, 28]. Die Dystonie der glatten Muskulatur kann auch einige der unspezifischen Symptome der PNH wie Schluckbeschwerden, Bauchschmerzen und erektile Dysfunktion erklären [34].

Klinisches Erscheinungsbild

Die PNH ist eine chronische Erkrankung, deren Anzahl, Art und Schweregrad der Symptome sehr patientenindividuell ist. Die oftmals als klassisches Symptom angesehene Hämoglobinurie beschreiben nur etwa 26 % der PNH-Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose[1]. Zu den häufig berichteten Symptomen gehören Fatigue, Anämie, Dyspnoe, Kopfschmerzen, chronische Nierenerkrankungen, Dystonie der glatten Muskulatur (einschließlich Schluckbeschwerden, Bauchschmerzen und erektiler Dysfunktion) sowie Thrombosen [4, 28, 35-38].

Hämolyse, Hämoglobinurie und Anämie sowie weitere assoziierte Symptome

Die komplementvermittelte Hämolyse stellt den zentralen pathophysiologischen Mechanismus der PNH dar. Die daraus resultierende Hämoglobinurie ist ein Leitsymptom der PNH [39].

Bei gesunden Menschen werden Erythrozyten nach Ablauf ihrer normalen Lebensdauer von zirka 120 Tagen aus der Zirkulation entfernt. Liegt eine Hämolyse vor, findet ein verfrühter Abbau der Erythrozyten bei einer verkürzten Lebensdauer von weniger als 100 Tagen statt [40]. Werden durch die Hämolyse mehr Erythrozyten zerstört als nachgebildet, kann es zu einer Anämie kommen. Diese ist durch eine verringerte Sauerstofftransportkapazität des Blutes gekennzeichnet, was eine Unterversorgung der Organe mit Sauerstoff bedingt. In der Folge kann diese Unterversorgung zu weiteren Symptomen wie Fatigue, Schwäche, Schwindel und Dyspnoe führen [1].

Der Umfang der Hämolyse ist abhängig von der PNH-Klongröße, und korreliert mit dem Ausmaß der Fatigue von Patienten mit PNH [1]. Unbehandelt verläuft die Hämolyse in der Regel chronisch mit Episoden von hämolytischen Krisen und anfallsartigem Auftreten des dunkel-verfärbten (Morgen-)Urins. Das Risiko hämolytischer Krisen bei PNH steigt mit körperlicher Belastung, Infektionen, operativen Eingriffen oder der Gabe von Kontrastmitteln [39]. Eine hämolytische Krise ist durch eine plötzlich eintretende, massive Auflösung der Erythrozyten gekennzeichnet. Solche Krisen können mit Fieber, Schüttelfrost, Schwäche, Kreislaufproblemen bis zum Schock, einem schnellen Abfall des Hb-Wertes, Kopf-, Bauch- und Rückenschmerzen sowie einer Hämoglobinurie einhergehen [41].

Eine Sonderform der Hämolyse stellt die Durchbruchhämolyse unter Therapie mit Komplement-Inhibitoren dar. Hierbei kommt es zum erneuten Auftreten der intravasalen Hämolyse trotz Behandlung. Basierend auf einem Expertenkonsens ist sie charakterisiert durch einen Abfall des Hämoglobins (Hb) um $\geq 1,5$ g/dl mit einem zeitgleichen Neuanstieg eines vorher stabilen Spiegels der Laktatdehydrogenase (LDH, $> 1,5$ x des oberen Grenzwertes) sowie das Auftreten neuer oder die Verschlechterung bisheriger Symptome [1].

Thrombophilie

Thrombembolische Ereignisse treten bei ca. 40 % der Patienten mit PNH auf und stellen die Hauptursache für die erhöhte Morbidität sowie die häufigste Todesursache (40 – 67 %) der Erkrankung dar [37, 42-44]. Thrombembolische Ereignisse können sowohl venös als auch arteriell lokalisiert sein, wobei die Mehrheit das venöse System betrifft [37]. Häufig treten

venöse thrombembolische Ereignisse intraabdominal, insbesondere in den Milzvenen und hepatischen Venen, sowie in den zerebralen Venen oder Hautvenen auf [44]. Arterielle thrombembolische Ereignisse sind oft in zerebralen und koronaren Gefäßen lokalisiert [44]. Risiken für die Entstehung thrombembolischer Ereignisse sind Krankheitszeichen, die mit der hämolytischen Aktivität assoziiert sind, wie die Größe des PNH-Klons, Hämoglobinurie, Dyspnoe, LDH-Erhöhung oder das Auftreten der Symptome Abdominalschmerz, Brustkorbschmerz und Dyspnoe [1, 45]. Die Inzidenz thrombembolischer Ereignisse bei der PNH hat sich seit der Einführung der Komplementinhibitoren deutlich reduziert und im Vergleich zu historischen Kontrollen hat sich die Überlebenszeit von symptomatischen Patienten mit PNH deutlich verbessert bzw. normalisiert [46-48].

Fatigue

Häufig berichten Patienten mit PNH über Fatigue, die eine deutliche Belastung und Einschränkung in der Lebensqualität der Patienten darstellt [36]. Aufgrund anhaltender Erschöpfung bzw. Müdigkeit können vielen Patienten nur in eingeschränktem Maße einem normalen Alltag bzw. Arbeitsalltag nachgehen und soziale Kontakte pflegen. Dadurch erfahren Betroffene eine erhebliche Beeinträchtigung des täglichen Lebens und der sozialen Teilhabe [49]. Der genaue Mechanismus, der bei der PNH zu Fatigue führt, ist nicht vollständig geklärt. Das Ausmaß der Fatigue und die damit verbundene Belastung der Patienten ist oft unverhältnismäßig höher als es der Grad der Anämie vermuten lässt [50]. Insbesondere der durch die intravasale Hämolyse verursachte Verlust an Stickoxiden scheint eine zentrale Rolle bei der Manifestation der Fatigue zu spielen [51].

Renale Manifestation

Bis zu 65 % aller Patienten mit PNH weisen eine akute oder chronische Beeinträchtigung der Nierenfunktion auf. Eine Niereninsuffizienz (Stadien 3–5) wurde bei etwa 21 % der Patienten mit PNH beobachtet [38]. Bei 8 bis 18 % der PNH-Patienten ist Nierenversagen die Haupttodesursache [52]. Ursächlich für die Entstehung der Nierenschäden ist häufig eine chronische Hämosiderose, also Ablagerung eisenhaltiger Verbindungen, und/oder mikrovaskuläre Thrombosen in der Niere [38, 53].

Pulmonale Manifestation

Ein häufiges Symptom der PNH ist eine Dyspnoe, die nicht ausschließlich mit der hämolysebedingten Anämie zusammenhängt. Ursächlich ist vielmehr ein Zusammenspiel aus dem hämolyseassoziierten Mangel an Stickoxiden, einer systolischen pulmonalen Hypertonie und einer verminderten rechtsventrikulären Funktion [54].

Sekundäre PNH im Zusammenhang mit anderen Knochenmarkserkrankungen

Die Aplastische Anämie und PNH sind zwei eng miteinander verwandte Knochenmarkversagen-Erkrankungen. So kommt es bei einem Teil der Patienten mit aplastischer Anämie im Verlauf ihrer Erkrankung zu weiteren somatischen Veränderungen und der Entwicklung sekundär klonaler Erkrankungen wie der PNH. Bereits zum Zeitpunkt der Diagnose weisen mehr als die Hälfte der Patienten mit aplastischer Anämie eine sehr kleine bis moderate GPI-defiziente Population auf [55]. In Abhängigkeit von der initialen PNH-

Klongröße entwickeln letztlich bis zu 25 % der Patienten mit aplastischer Anämie eine klinische PNH [56].

Diagnose

Die Diagnose der PNH gestaltet sich aufgrund der vielseitigen initialen Symptomatik schwierig. Zu den klinischen Leitsymptomen bei Diagnosestellung gehören die Anämie und damit assoziierte Symptome, wie Fatigue, Tachykardie, Kurzatmigkeit und Kopfschmerzen. Des Weiteren zählen zu den Leitsymptomen Thrombosen, Urinverfärbung, Abdominalschmerzen sowie Knochenmarkversagen oder Hämolyse (Abbildung 3-4) [57]. Die initiale Diagnostik besteht, neben der Anamnese und körperlichen Untersuchung, aus einer Laboruntersuchung mit Differentialblutbild, Retikulozytenzählung, Hämolyse-Parameter (obligat: LDH, Bilirubin gesamt, Bilirubin direkt; ergänzend: Haptoglobin, Hämopexin, Harnstatus mit Nachweis von Hb; fakultativ: freies Hb im Serum; Hämosiderin im Urin) und einem direkten Antiglobulintest [1]. Zusätzlich werden eine Knochenmarkdiagnostik sowie eine Sonographie für die Diagnose der PNH herangezogen [1]. Entsprechend der Onkopedia Leitlinie Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie ist eine Knochenmarkdiagnostik mit Zytologie, Zytogenetik, Molekulargenetik und Histologie insbesondere angeraten, wenn eine Zytopenie eines so hohen Ausmaßes besteht, dass der Verdacht auf eine PNH in Zusammenhang mit einer anderen hämatologischen Erkrankung, z.B. aplastische Anämie oder myelodysplastisches Syndrom besteht [1].

Die Multiparameter-Durchflusszytometrie zum Nachweis der Expression GPI-verankerter Proteine auf der Oberfläche von Blutzellen stellt den Goldstandard zur Diagnosestellung der PNH dar. Die Analyse erfolgt mittels fluoreszenzmarkiertem Proaerolysin (FLAER), welches direkt an das GPI-Ankermolekül bindet und zur Lyse normaler, jedoch nicht GPI-defizienter Blutzellen führt [1, 58, 59]. Die Durchflusszytometrie ermöglicht es, die betroffenen Zellarten sowie die Größe des PNH-Klons zu bestimmen und im Therapieverlauf zu untersuchen. Eine Diagnose der PNH gilt hierbei als gesichert, wenn eine fehlende oder verringerte Expression von mindestens zwei GPI-verankerten Oberflächenmolekülen (beispielsweise CD55 und CD59) auf mindestens zwei verschiedenen Zellreihen (beispielsweise Granulozyten und Retikulozyten) nachgewiesen werden konnte [1].

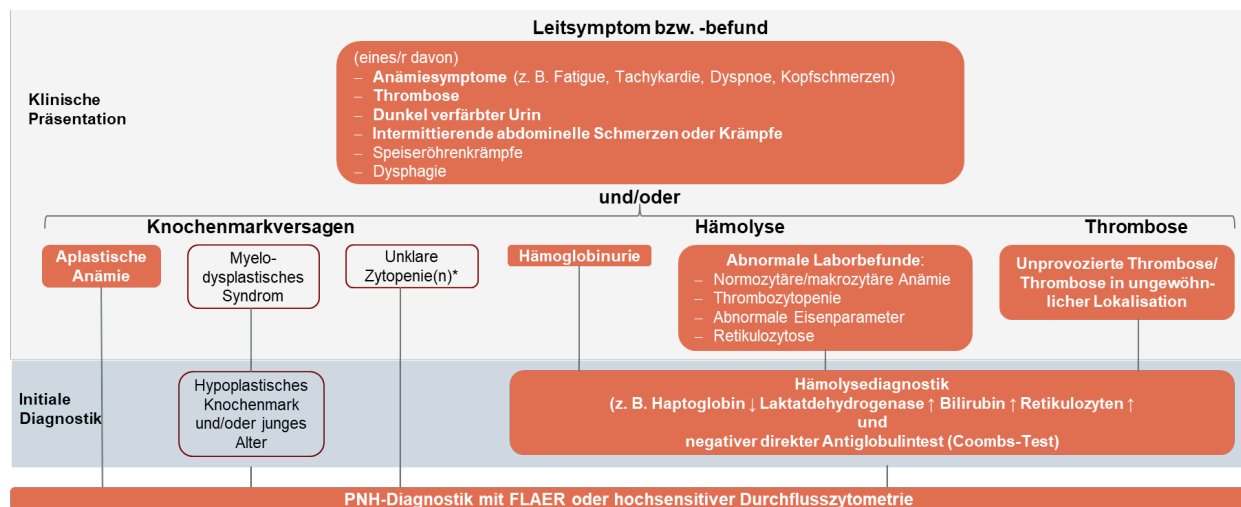


Abbildung 3-4: Fließschema für die Diagnostik der PNH

Abkürzungen: FLAER: Fluorescein-labeled proaerolysin; LDH: Laktat-Dehydrogenase

*unerklärliche persistierende Zytopenie bei Patienten, die die (minimalen) diagnostischen Kriterien für ein myelodysplastisches Syndrom nicht erfüllen.

Eigene Abbildung modifiziert nach [57].

Klassifikation

Die Klassifikation der PNH erfolgt nach den Empfehlungen der „International PNH Interest Group“ (IPIG) [60]:

- „Klassische PNH“: Intravasale Hämolyse (LDH ↑, indirektes Bilirubin ↑, Haptoglobin ↓, Retikulozyten ↑); kein Anhalt für andere Knochenmarkerkrankungen
- „PNH im Kontext anderer Erkrankungen der Hämatopoese“: Zeichen der Hämolyse entsprechen der klassischen PNH; bestehende oder vorangegangene Knochenmarkerkrankung: aplastische Anämie, Myelodysplastisches Syndrom oder Myelofibrose.
- „Subklinische PNH“: weder klinische noch labortechnische Hinweise auf Hämolyse; kleine GPI-defiziente Klone.

Bei Patienten, die eine "klassische PNH" mit klinischer Hämolyse, multiplen PNH-Symptomen und einem erhöhten Thromboserisiko aufweisen, liegt die durchschnittliche Größe der PNH-Klone bei über 70 % (Abbildung 3-5) [30, 61].

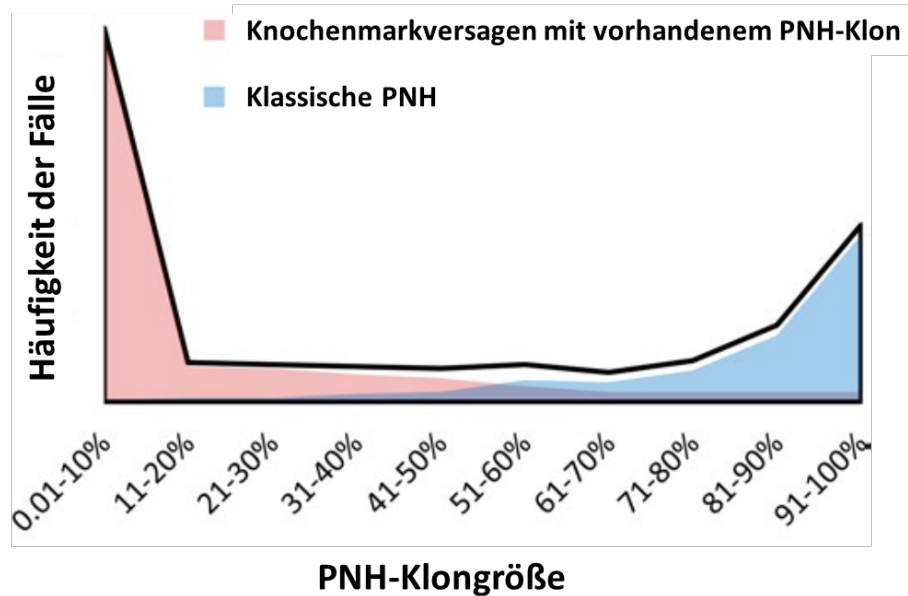


Abbildung 3-5: Die PNH-Klongröße weist eine bimodale Verteilung auf und korreliert mit der klinischen Symptomatik der Patienten.

Abbildung aus [30], übersetzt.

Charakterisierung der Zielpopulation

Iptacopan (Fabhalta®) wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die eine hämolytische Anämie aufweisen [62].

Für das vorliegende Dossier wurde die Zielpopulation in folgende drei Subpopulationen unterteilt. Die detaillierte Herleitung der drei Subpopulationen kann Abschnitt 3.1.2 entnommen werden.

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

Gegenstand des vorliegenden Dokuments ist Subpopulation c aus der Studie APPLY-PNH.

Für die Subpopulationen a und b werden keine Daten vorgelegt, da keine geeignete Evidenz gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegt.

Beschaffenheit und Größe der Zielpopulation werden in Abschnitt 3.2.4 hergeleitet.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Therapie der PNH

Die allogene Stammzelltransplantation stellt momentan die einzige potenziell kurative Therapieoption bei PNH dar. Diese geht jedoch mit hohen gesundheitlichen Risiken einher und ist deshalb in erster Linie im Kontext einer schweren aplastischen Anämie oder bei vergleichbaren schweren Komplikationen indiziert [1].

Die Therapie der PNH erfolgt deshalb symptomorientiert (Abbildung 3-6). Bei **asymptomatischen Patienten** empfiehlt die aktuelle Leitlinie der DGHO eine abwartende Haltung, ggf. mit supportiver Therapie und prophylaktischer Antikoagulationstherapie (Cumarine oder Heparine). Zu den supportiven Maßnahmen gehören unter anderem orale Eisen- und Folsäuresubstitution, sowie Erythrozytenkonzentrat-Transfusionen [1]. Erythrozytenkonzentrat-Transfusionen bergen jedoch gesundheitliche Risiken wie eine allergische oder hämolytische Transfusionsreaktion, eine akute Lungeninsuffizienz oder eine transfusionsassoziierte Graft-versus-Host-Erkrankung [63].

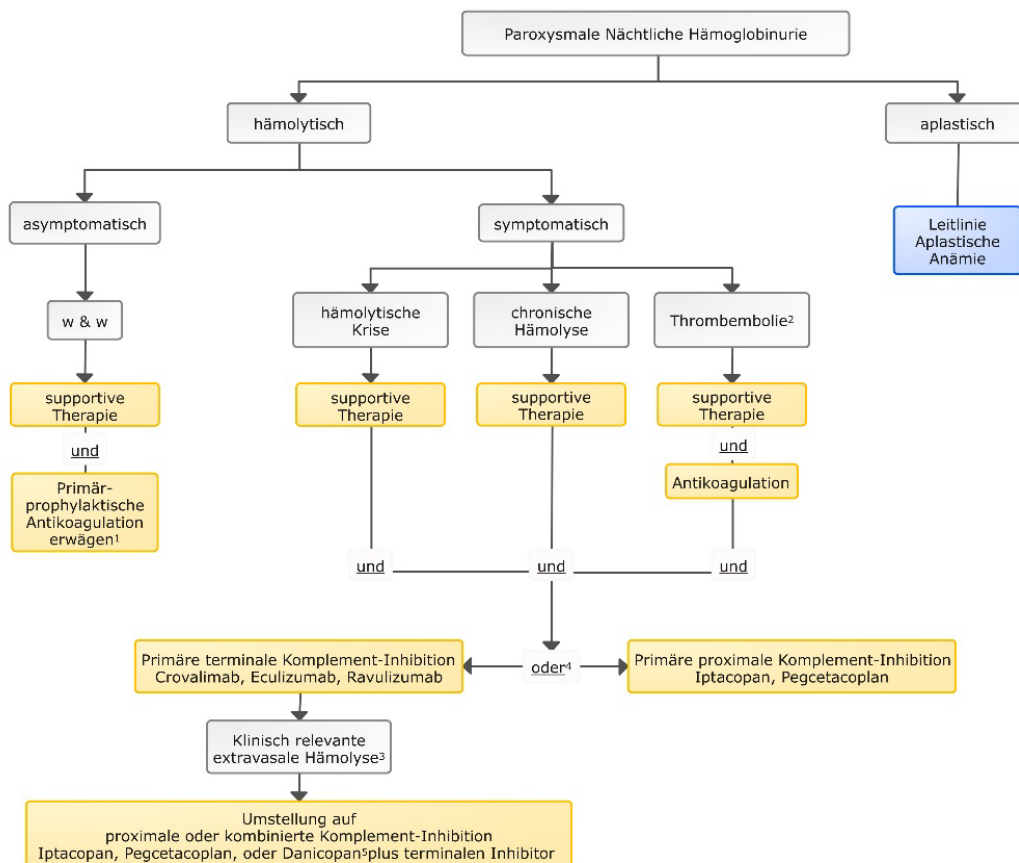


Abbildung 3-6: Therapiealgorithmus der PNH gemäß DGHO-Leitlinie [1]

Für **symptomatische PNH-Patienten** mit einer klinisch relevanten Hämolyse stellt die gezielte medikamentöse

- terminale Komplement-Inhibition (Crovalimab, Eculizumab, Ravulizumab)

oder

- proximale Komplement-Inhibition (Iptacopan, Pegcetacoplan)

in Kombination mit supportiven Maßnahmen ggf. mit Antikoagulation den Therapiestandard dar [1].

Als medikamentöse Therapien stehen derzeit die terminalen C5-Komplementinhibitoren Ravulizumab, Eculizumab und Crovalimab zur Verfügung [64-66]. Der Faktor D-Inhibitor Danicopan kann als Zusatztherapie zu Ravulizumab oder Eculizumab zur Behandlung erwachsener Patienten mit PNH, die eine residuale hämolytische Anämie aufweisen, angewandt werden [67].

Des Weiteren ist der proximale Komplementinhibitor Pegcetacoplan als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die eine hämolytische Anämie haben, zugelassen [68].

Tabelle 3-4: Zugelassene Wirkstoffe und Angaben zu Dosierung und Applikationsform

Wirkstoff	Dosierung	Applikationsform
proximale Komplement-Inhibitoren		
Iptacopan [62] (Faktor B-Inhibitor)	200 mg, zweimal täglich	oral, Hartkapsel
Pegcetacoplan [68] (C3-Inhibitor)	zweimal wöchentlich 1.080 mg (Tag 1 und Tag 4 jeder Behandlungswoche)	subkutane Infusion (typische Infusionsdauer 30 min bei Infusion an zwei Stellen bzw. 60 min bei einer Infusionsstelle)
Danicopan [67] (Faktor D-Inhibitor)	Anfangsdosis: 150 mg dreimal täglich im Abstand von jeweils etwa 8 Stunden (± 2 Stunden). Die Dosis kann, je nach klinischem Ansprechen, nach mindestens 4 Wochen Behandlung auf 200 mg dreimal täglich erhöht werden.	oral, Filmtablette
terminale Komplement-Inhibitoren		
Crovalimab [66] (C5-Inhibitor)	Initialdosis (an Tag 1; 1.000 – 1.500 mg), gefolgt von vier weiteren wöchentlichen Initialdosen (an den Tagen 2, 8, 15 und 22; 340 mg) Erhaltungsdosis: erstmals an Tag 29 und dann alle 4 Wochen (680 – 1.020 mg) Die zu verabreichenden Dosen basieren auf dem Körpergewicht des Patienten	intravenöse Infusion (Initialdosis Tag 1) subkutane Injektion (Initialdosen an den Tagen 2, 8, 15 und 22 sowie Erhaltungsdosen)
Eculizumab [65] (C5-Inhibitor)	4-wöchige Induktionsphase, an die sich eine Erhaltungsphase anschließt: Induktionsphase: 600 mg Soliris, einmal wöchentlich in den ersten 4 Wochen Erhaltungsphase: 900 mg Soliris in Woche 5, gefolgt von 900 mg alle 14 ± 2 Tage	intravenöse Infusion im Krankenhaus oder Heiminfusion, Dauer je Infusion 25 – 45 Minuten (35 Minuten ± 10 Minuten)
Ravulizumab [64] (C5-Inhibitor)	Initialdosis (2.400 – 3.000 mg) gefolgt von Erhaltungsdosen (3.000 – 3.600 mg) basierend auf dem Körpergewicht des Patienten Bei erwachsenen Patienten (im Alter von ≥ 18 Jahren) sollten die Erhaltungsdosen jeweils im Abstand von 8 Wochen verabreicht werden, beginnend 2 Wochen nach Verabreichung der Initialdosis. Das Dosierungsschema darf gelegentlich um ± 7 Tage vom planmäßigen Infusionstag abweichen (außer bei der ersten Erhaltungsdosis von Ravulizumab), die darauffolgende Dosis sollte jedoch gemäß dem ursprünglichen Schema verabreicht werden.	intravenöse Infusion (Mindestzeitraum von 10 – 75 min)

Liegt bei Patienten unter Therapie mit einem terminalen Komplementinhibitor eine klinisch relevante extravasale Hämolyse - definiert als „symptomatische Anämie mit oder ohne Transfusionsbedarf für mindestens drei Monate unter Therapie mit C5-Inhibitoren bei gleichzeitig bestehender signifikanter Retikulozytose und Hämolysezeichen“ - vor, kann laut Leitlinie der DGHO eine Umstellung auf proximale Komplement-Inhibitoren erfolgen oder eine kombinierte proximale und terminale Komplementinhibition verabreicht werden (Abbildung 3-6) [1].

Die Klassifikation des Therapieansprechens auf terminale Komplement-Inhibitoren wird hierbei anhand der Parameter Transfusionsbedarf, Hb-Wert, LDH-Wert sowie Retikulozytenzahl im Blut beurteilt (Tabelle 3-5) [1].

Tabelle 3-5: Klassifikation des Therapieansprechens auf terminale Komplement-Inhibitoren

Ansprechen	Transfusionsbedarf	Hämoglobin	LDH*	Retikulozyten
Vollständiges Ansprechen	Kein	≥ 12 g/dl	≤ 1,5x ULN	und ≤ 150/nl
Sehr gutes Ansprechen	Kein	≥ 12 g/dl	> 1,5x ULN	oder > 150/nl
Gutes Ansprechen	Kein	≥ 10 g/dl – < 12 g/dl	A. ≤ 1,5x ULN B. > 1,5x ULN	Ausschluss AA/BMF [°]
Partielles Ansprechen	Kein/gelegentlich (≤ 2 EKs alle 6 Monate)	≥ 8 g/dl – < 10 g/dl	A. ≤ 1,5x ULN B. > 1,5x ULN	Ausschluss AA/BMF [°]
Geringfügiges Ansprechen[^]	Kein/gelegentlich (≤ 2 EKs alle 6 Monate)	< 8 g/dl	A. ≤ 1,5x ULN B. > 1,5x ULN	Ausschluss AA/BMF [°]
	Regelmäßig (3-4 alle 6 Monate)	< 10 g/dl		
	Reduktion um ≥ 50%	< 10 g/dl		
Kein Ansprechen[^]	Regelmäßig (> 6 alle 6 Monate)	< 10 g/dl	A. ≤ 1,5x ULN B. > 1,5x ULN	Ausschluss AA/BMF [°]

*A. und B. sind Untergruppen ohne oder mit relevanter intravasaler Hämolyse

[°]Insbesondere bei Retikulozyten unter 60/nl wird eine Knochenmarkdiagnostik empfohlen

[^]Für Patienten, die die Transfusion von EKs ablehnen, gilt: Geringfügiges Ansprechen: Hämoglobin ≥ 6 g/dl – < 8 g/dl, kein Ansprechen: Hämoglobin < 6 g/dl

Zur Beurteilung sollte von Hämoglobin, LDH und Retikulozyten der Medianwert über 6 Monate beurteilt werden

AA: Aplastische Anämie; BMF: Bone marrow failure; dl: Deziliter; EKs: Erythrozytenkonzentrate; g: Gramm; LDH: Laktat-Dehydrogenase; nl: Nanoliter; ULN: Upper Limit of Normal

Tabelle entnommen aus [1]

Therapeutischer Bedarf

Wirksamkeit von Anti-C5-Antikörpern und ungedeckter Bedarf

Die Einführung des Anti-C5-Antikörpers Eculizumab im Jahr 2007 veränderte die Morbidität, Mortalität und Prognose der PNH grundlegend. So stieg das 5-Jahres-Überleben von 66,8 % auf 95,5 % [69]. Weiterhin konnten die intravasale Hämolyse, der LDH-Wert, die Zahl der benötigten Bluttransfusionen sowie das Thromboserisiko signifikant reduziert werden [50, 69-72]. Die Vorteile hinsichtlich der Morbidität spiegelten sich auch in einem Anstieg der Lebensqualität der behandelten Patienten wider [70, 73]. Langzeitdaten offenbarten jedoch, dass nicht alle Patienten gleich gut auf Eculizumab ansprachen und Begleiterscheinungen wie Durchbruchhämolysen sowie extravasale Hämolysen auftraten [50, 74].

Ein Grund für das **unzureichende Ansprechen** einiger PNH-Patienten sind Polymorphismen im C5-Gen, die eine Bindung von Eculizumab an sein C5-Epitop verhindern. Dies betrifft vor allem japanische und chinesische Patienten [75]. Der 2018 durch die FDA und 2019 durch die EMA zugelassene C5-Inhibitor Ravulizumab bindet an dasselbe Epitop wie Eculizumab, sodass die Polymorphismen ebenfalls zu unzureichendem Ansprechen führen können [76]. Im Gegensatz dazu bindet der 2024 zugelassene Anti-C5-Antikörper Crovalimab an ein anderes Epitop als Eculizumab und Ravulizumab, wodurch dessen Wirksamkeit nicht durch die zuvor beschriebenen Resistenzmechanismen beeinträchtigt wird [76, 77].

Unter Eculizumab besteht weiterhin ein erhöhtes Risiko für **Durchbruchhämolysen** aufgrund unzureichender C5-Inhibition. Durchbruchhämolysen sind gekennzeichnet durch ein plötzliches Wiederauftreten von Anzeichen und Symptomen einer intravasalen Hämolyse, wie Hämoglobinurie, ein Anstieg des LDH-Wertes und ein Abfall des Hämoglobinwertes [78, 79]. Unter Eculizumab treten Durchbruchhämolysen meist 24 bis 48 Stunden vor der nächsten fälligen Infusion auf und sind bedingt durch die kurze Halbwertszeit von Eculizumab [70]. Durch Substitution von vier Aminosäuren beim C5-Inhibitor Ravulizumab gegenüber Eculizumab konnte die Halbwertszeit von Ravulizumab deutlich verlängert werden, was zu einer signifikanten Reduktion der Durchbruchhämolysen im Vergleich zu Eculizumab führt [76, 80, 81]. Als weitere Ursachen für Durchbruchhämolysen sind Infektionen und Entzündungen zu benennen, die zu zusätzlicher Komplementaktivierung führen können [79, 82].

Die Mehrheit der Patienten, die mit C5-Inhibitoren behandelt werden, bleiben trotz adäquater Kontrolle der intravasalen Hämolyse weiterhin anämisch. Grund hierfür ist das Auftreten einer signifikanten **extravasalen Hämolyse** [83-85]. Extravasale Hämolysen entstehen unter Therapie mit C5-Inhibitoren und werden durch C3b-Opsonisierung ausgelöst [83]. Während Anti-C5-Antikörper die Bildung des Membranangriffskomplexes verhindern, bleibt die C3-Konvertase weiterhin aktiv und es kommt zu einer ungebremsten Bildung von C3-Spaltprodukten, die die PNH-Erythrozyten mit C3-Fragmenten opsonisieren. Diese opsonisierten Erythrozyten werden durch Phagozyten der Leber und/oder der Milz anhand von Oberflächenrezeptoren erkannt und internalisiert [79, 84, 86].

Trotz der Verbesserungen der Symptome unter Therapie mit Anti-C5-Antikörpern, ist die **Lebensqualität** der PNH-Patienten **verglichen mit der Gesamtbevölkerung reduziert**. In einer multinationalen Patientenumfrage wiesen Patienten mit PNH, die mindestens drei Monate, aber überwiegend länger als zwölf Monate unter Behandlung mit einem Anti-C5-Antikörper (Eculizumab oder Ravulizumab) waren, weiterhin eine deutlich verringerte Lebensqualität, gemessen anhand des European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire Core 30 (QLQ-C30), verglichen mit der Gesamtbevölkerung auf [87]. Bei 84,5 % der Patienten in dieser Kohorte lagen Beeinträchtigungen in der normalen täglichen Aktivität vor und 70,3 % der Beschäftigten berichteten über eine Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität [87].

Ein Faktor, der auch die Lebensqualität der PNH-Patienten beeinflusst und maßgeblich ist für die Medikamentenpräferenz, ist die **Frequenz der Infusionen** der C5-Inhibitoren. So zeigte eine internationale Studie, dass die meisten PNH-Patienten (93 %) Ravulizumab gegenüber Eculizumab bevorzugen. Die Mehrheit der Patienten (43 %) begründen ihre Entscheidung mit der Infusionshäufigkeit, die unter einer Behandlung mit Ravulizumab geringer ist als unter Eculizumab [88].

Wirksamkeit proximaler Komplementinhibitoren und ungedeckter Bedarf

Pegcetacoplan ist der erste zugelassene proximale Komplementinhibitor, der als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit PNH, die eine hämolytische Anämie haben, angewendet wird [68]. Pegcetacoplan bindet an das Komplementprotein C3 und reguliert dadurch sowohl die Spaltung von C3 als auch die Ausbildung des MAC. Dies ermöglicht eine Kontrolle der intra- und extravasalen Hämolyse bei PNH-Patienten [68]. Eine bedeutsame Nebenwirkung der Therapie ist die **Durchbruchhämolyse**, deren Rate bzw. Symptomschwere unter Pegcetacoplan im Vergleich zur C5-Inhibition teilweise deutlich erhöht ist [76, 79, 80, 89]. Zu den möglichen Gründen gehört, dass Pegcetacoplan eine kürzere Halbwertszeit als Anti-C5-Antikörper besitzt, weshalb die Einhaltung des Dosierungsschemas entscheidend bzw. ein Nicht-Einhalten schneller zu einem Wiederaufflammen von Symptomen führen kann [89]. Zudem resultiert eine unvollständige proximale Komplementinhibition durch die Aktivität der C5-Konvertase in einer Amplifikation der Ausbildung des MAC [89]. Die unvollständige Blockade von C3 zieht somit eine erhebliche Verstärkung der intravasalen Hämolyseaktivität nach sich. Eine ausgedehnte PNH-Klongröße von Werten > 90 % tritt häufig bei Patienten unter der Behandlung mit Pegcetacoplan auf und kann den Schweregrad der Durchbruchhämolyse zusätzlich verstärken [1]. Die Größenzunahme des Anteils der GPI-defizienten Erythrozyten ist dabei Ausdruck der Therapieeffizienz. Eine Reduktion der extravasalen und intravasalen Hämolyse zieht eine deutlich verlängerte Lebenszeit dieser Zellen nach sich [1].

Der Komplementfaktor D-Inhibitor Danicopan ist seit 2024 zugelassen und wird angewendet als Zusatztherapie zu Ravulizumab oder Eculizumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die eine residuale hämolytische Anämie haben [67]. Bei der ALPHA-Studie handelte es sich um eine Phase-3-Studie, in der untersucht wurde, ob die Kombination von Danicopan mit einem C5-Inhibitor (entweder Ravulizumab oder Eculizumab) Vorteile gegenüber der alleinigen Behandlung mit

einem C5-Inhibitor hat. Die Ergebnisse der vordefinierten 12-wöchigen Zwischenanalyse haben gezeigt, dass bei Patienten, die mit einer Kombination aus Danicopan und C5-Inhibitor behandelt wurden, der durchschnittliche Hämoglobinwert um 2,94 g/dl stieg, wohingegen dieser im Kontrollarm nur um 0,5 g/dl zunahm [90]. Die Publikation der Daten aus der Extensionsphase der Studie erfolgte erst kürzlich und bestätigte die Daten der doppelblinden 12-wöchigen Behandlungsphase [91].

Zusammengefasst besteht trotz der verfügbaren Medikamente und der Fortschritte in der Behandlung der PNH für Patienten weiterhin der Bedarf einer optimierten Therapie, da Durchbruchhämolysen und persistierende Anämien aufgrund einer extravasalen Hämolyse zu unzureichenden Behandlungsergebnissen und reduzierter Lebensqualität führen können [1, 92, 93].

Bedarfsdeckung durch Iptacopan

Iptacopan ist seit dem Jahr 2024 zugelassen als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die eine hämolytische Anämie aufweisen [62]. Iptacopan ist ein proximaler Komplementinhibitor, der an Faktor B bindet und dadurch selektiv den alternativen Weg des Komplementsystems hemmt (Abbildung 3-2) [18, 62, 94-96]. Die Hemmung von Faktor B verhindert initial die Aktivierung der C3-Konvertase und dadurch die Spaltung von C3 in das Anaphylatoxin C3a und das Opsonin C3b [18, 62, 94, 96]. Des Weiteren inhibiert Iptacopan auch die Faktor B-abhängige Amplifikationsschleife des Komplementsystems, ohne dabei die direkte Aktivierung des klassischen Wegs und Lektinwegs zu beeinträchtigen (Abbildung 3-2) [94, 96]. Durch die selektive Hemmung von Faktor B wird auch die nachgeschaltete Bildung der C5-Konvertase inhibiert, wodurch die Spaltung von C5 in das Anaphylatoxin C5a und das C5b-Fragment blockiert wird [18, 62, 94, 96]. Letztlich wird dadurch die MAC-vermittelte Lyse des alternativen Wegs verhindert (Abbildung 3-2) [18, 96].

Die selektive Beeinflussung des alternativen Komplementwegs durch Iptacopan stellt somit eine zielgerichtete Therapieoption bei der Behandlung der PNH dar. Iptacopan verhindert die Aktivierung der C3-Konvertase und die nachfolgende Bildung der C5-Konvertase, um sowohl die C3-vermittelte extravaskuläre Hämolyse als auch die terminale komplementvermittelte intravaskuläre Hämolyse zu kontrollieren [62].

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Iptacopan konnte in den zwei Phase-III-Studien APPLY-PNH und APPOINT-PNH sowie einem nicht-interventionellen Chart-Review bestätigt werden:

In der randomisierten kontrollierten Studie APPLY-PNH mit 97 PNH-Patienten, die bereits mit einem Komplementinhibitor vorbehandelt wurden, konnte die verbesserte Wirksamkeit in Bezug auf die Transfusionsunabhängigkeit, den Hämoglobinwert, die Retikulozytenzahl und die Lebensqualität bei einem gut kontrollierbaren Sicherheitsprofil und gleichzeitig geringerer Rate an Durchbruchhämolysen von Iptacopan gegenüber Anti-C5-Antikörpern gezeigt werden [97-100]. Weiterhin konnte die Wirksamkeit und Sicherheit von Iptacopan in der einarmigen Studie APPOINT-PNH auch bei 40 Patienten, die nicht mit einem Anti-C5-Antikörper vorbehandelt wurden, sowie einem nicht-interventionellen Chart-Review (APPEX) demonstriert werden [97-100].

Iptacopan ist bereits als Therapie zur Behandlung symptomatischer PNH-Patienten in Erstlinie oder bei Auftreten einer klinisch relevanten extravasalen Hämolyse unter C5-Inhibitoren etabliert und wird in der aktuellen DGHO-Leitlinie entsprechend empfohlen [1].

Im Gegensatz zu den bestehenden Therapieoptionen erfolgt die Applikation von Iptacopan oral und somit nicht-invasiv, sodass eine Selbstadministration möglich ist. Dies bedeutet für die Patienten einen Gewinn an Lebensqualität, denn bis dato bestimmten die Häufigkeit der potenziell lebenslang verabreichten Infusionen der Anti-C5-Antikörper bzw. von Pegcetacoplan und die damit verbundenen Arztbesuche den Alltag und die Lebensqualität der Patienten mit PNH sowie deren Betreuer (Tabelle 3-4) [4, 88]. Des Weiteren entfällt durch die orale Applikationsform von Iptacopan das Risiko infusionsassoziiertes Komplikationen, wie Thrombosen, Infektionen und Phlebitiden [101, 102].

In der Gesamtschau stellt Iptacopan somit eine wirksame und gut verträgliche Therapieoption für Patienten mit PNH dar.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung beziehungsweise der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (zum Beispiel Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht beziehungsweise andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Bei der PNH handelt es sich um eine seltene Erkrankung [1, 33]. Zur Prävalenz und Inzidenz der PNH finden sich in der Literatur nur wenige und überwiegend nicht nachvollziehbare Angaben für einzelne Länder [1, 4, 103-112]. Für Deutschland liegen keine öffentlich zugänglichen Informationen zur Prävalenz und Inzidenz vor. Daher wurden im Rahmen einer retrospektiven Krankenkassendatenanalyse von Abrechnungsdaten der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) neue epidemiologische Daten zur Prävalenz und Inzidenz der PNH und zur Quantifizierung der Zielpopulation von Iptacopan für das Orphan-Dossier erhoben und im vorliegenden Dossier übernommen bzw. extrapoliert. Als Datengrundlage diente die Forschungsdatenbank des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung in Berlin (InGef) [113].

Nachfolgend werden zunächst die aus der Literatur entnehmbaren Angaben zur Inzidenz und Prävalenz der PNH dargestellt, gefolgt von der Beschreibung der retrospektiven GKV-Routinedatenanalyse.

Angaben aus der Literatur zur Inzidenz und Prävalenz der PNH

Eine Übersicht über Literaturangaben zur Inzidenz und Prävalenz der PNH ist in Tabelle 3-6 dargestellt. Die Methodik und Erhebungszeiträume sind darin überwiegend nicht nachvollziehbar. Die internationalen Erhebungen zur Inzidenz und Prävalenz variieren in ihren Ergebnissen zwischen 0,8 bis 27 inzidenten Fällen bzw. 4,5 bis 90 prävalenten Fällen pro einer Million Einwohner. Für europäische Länder werden Inzidenzraten von 0,8 bis 3,5 Fällen und Prävalenzen von 10,4 bis 38,1 Fällen pro einer Million Einwohner berichtet [1, 31, 103-106, 109, 111, 114, 115].

Tabelle 3-6: Literaturangaben zur Inzidenz und Prävalenz der PNH

Inzidenz (Fälle pro 1 Mio. Einwohner)	Prävalenz (Fälle pro 1 Mio. Einwohner)	Region	Literatur
5,7 (pro 1 Mio. Personenjahre)	12 bis 13	USA	Jalbert et al. 2019 [107]
n.a.	17,6	USA	Mon Père et al. 2018 [108]
1 bis 1,5	n.a.	Weltweit	Hill et al. 2017 [4]
2,33 (1,74 bis 2,98)	n.a.	Dänemark, Schweden, Norwegen, Finnland	Korkama et al. 2018 [103]
2,5	n.a.	Spanien	Morado et al. 2017 [104]
3,5	38,1	Vereinigtes Königreich	Richards et al. 2021 [106]
1,3	15,9 (in 15 Jahren)	Großbritannien	Hill et al. 2006 [109]
10,0 bis 27,0	4,5 bis 14,2	China (verschiedene Regionen)	Lu et al. 2022 [110]
0,8 (pro 1 Mio. Personenjahre)	10,4 (pro 1 Mio. Personenjahre)	Dänemark	Hansen et al. 2020 [105]
1,3	n.a.	Slowenien	Hauptman et al. 2016 [111]
n.a.	10–90	n.a.	Orphanet [112]
1,3	16	Großbritannien/ Frankreich	DGHO-Leitlinie [1]
1,5	17,6	Italien	Bini et al. 2025 [114]
1,71	n.a.	Dänemark, Finnland, Norwegen, Schweden	Pedersen et al. 2025 [115]

Abkürzungen: Mio, Million; n.a., nicht angegeben

GKV-Routinedatenanalyse

Die retrospektive GKV-Routinedatenanalyse mit der InGef-Forschungsdatenbank als Datengrundlage wurde durchgeführt, da die in der Literatur verfügbaren Angaben zur Inzidenz und Prävalenz der PNH hinsichtlich Methodik und Zeitraum der Erhebung überwiegend nicht

nachvollziehbar und anlehnend an das Anwendungsgebiet nicht ausreichend spezifisch waren sowie keine Angaben für Deutschland lieferten.

Die jährliche Inzidenz und Prävalenz der PNH wurde anhand der GKV-Routinedatenanalyse nach Alter und Geschlecht gewichtet auf die deutsche Bevölkerung (wie in den folgenden Abschnitten beschrieben) sowie auf die Patienten in der GKV hochgerechnet. Die InGef-Forschungsdatenbank enthält anonymisierte Routinedaten von rund 8,8 Millionen Versicherungsnehmern in mehr als 50 verschiedenen gesetzlichen Krankenkassen in Deutschland (von insgesamt 95 gesetzlichen Krankenkassen in Deutschland, Stand Januar 2024) [116]. Die Stichprobe für Forschungszwecke zur Gesundheitsversorgung umfasst ca. 4,8 Millionen Versicherte, die hinsichtlich Alter, Geschlecht und Region repräsentativ für die deutsche Bevölkerung ist [117]. Die Stichprobengröße von knapp fünf Millionen Versicherten entspricht etwa 5,7 % der deutschen Gesamtbevölkerung [118] und ca. 6,5 % der deutschen GKV-Versicherten im Jahr 2022.

Die InGef-Forschungsdatenbank umfasst einen jährlich aktualisierten Datenbestand von sechs Jahren zu anonymisierten patientenbezogenen Abrechnungsdaten, demographischen Charakteristika, Informationen aus dem ambulanten und stationären Bereich sowie Arzneimittelverordnungen und Kosten für Gesundheitsleistungen. Hinsichtlich der Morbidität, Mortalität und des Arzneimittelverbrauchs weist die InGef-Forschungsdatenbank eine gute Übereinstimmung mit der deutschen Bevölkerung auf [119].

Für die hier durchgeführte GKV-Routinedatenanalyse wurden aus diesem Datenpool Abrechnungsdaten des Beobachtungszeitraums vom 01.01.2016 bis zum 31.12.2022 verwendet. Damit konnte im Rahmen dieser Analyse die Anzahl an PNH-Patienten für die Jahre 2017 bis 2022 erhoben und nach Alter und Geschlecht stratifiziert werden. Anschließend erfolgte eine Hochrechnung auf die deutsche Gesamtbevölkerung sowie die GKV.

Definition der PNH

PNH-Patienten wurden anhand der internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, *German Modification* (ICD-10-GM) im stationären Bereich (primäre oder sekundäre Entlassungsdiagnose) oder im ambulanten Bereich (gesicherte Diagnose) identifiziert. Als Indexdatum wurde das Datum der Erstdiagnose herangezogen.

Gesicherte Diagnosen im ambulanten Bereich werden in der InGef-Datenbank nur quartalsweise erhoben. Daher wurde der Erstkontakt mit dem diagnostizierenden Arzt im Studienjahr, identifiziert durch eine zufällige Abrechnungsnummer aus dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM), als Annäherung für das Indexdatum verwendet. Lagen im selben Quartal Entlassungsdiagnosen im stationären Bereich und gesicherte Diagnosen im ambulanten Bereich vor, wurde das stationäre Entlassungsdatum als Indexdatum verwendet. Bei ambulanten und stationären Diagnosestellungen in unterschiedlichen Quartalen wurde die jeweilige Erstdiagnose im Studienjahr als Indexdatum herangezogen.

Inzidente PNH-Patienten

Eine stationäre Diagnose (Primär- oder Sekundärdiagnose, Diagnosecode D59.5 Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (Marchiafava-Micheli)) war ausreichend, um PNH-Patienten im jeweiligen Studienjahr zu identifizieren. Da es sich bei der PNH um eine chronische Erkrankung handelt, musste im ambulanten Bereich eine Einzeldiagnose durch eine zweite Diagnose innerhalb der individuellen Nachbeobachtungszeit von 12 Monaten bestätigt werden. Das konnte entweder eine primäre oder sekundäre stationäre Diagnose oder eine gesicherte ambulante Diagnose sein (M2Q-Kriterium). Dies entspricht auch der Vorgehensweise bei der Ermittlung des morbiditätsorientierten Risikostrukturausgleiches (Morbi-RSA) der Krankenkassen [120].

PNH wurde alternativ auch über den ICD-10-GM-Diagnosecode D59 (gesicherte ambulante Diagnose oder stationäre Primär- oder Sekundärdiagnose) definiert, zusammen mit einer Verschreibung von Eculizumab, Ravulizumab oder Pegcetacoplan im selben Quartal wie die Diagnose. Zur Identifikation der Behandlung mit einem Komplementinhibitor wurde der Anatomisch-Therapeutisch-Chemische Code (ATC) oder der Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS) herangezogen. Dafür wurde für Eculizumab im ambulanten Bereich der spezifische ATC-Code L04AA25 herangezogen und für den stationären Bereich der OPS-Code 6-003.h. Für Ravulizumab wurden im ambulanten Bereich der spezifische ATC-Code L04AA43 und für den stationären Bereich der OPS-Code 6-00c.d verwendet. Für Pegcetacoplan wurden im ambulanten Bereich der spezifische ATC-Code L04AA54 und für den stationären Bereich der OPS-Code 6-00f.3 verwendet.

Für die Definition PNH durfte für Patienten, die alleinig über den ICD-10-GM-Diagnosecode D59 zusammen mit einer Verschreibung von Eculizumab, Ravulizumab oder Pegcetacoplan identifiziert wurden, keine gesicherte ambulante oder primäre oder sekundäre stationäre Diagnose Hämolytisch-urämisches Syndrom (ICD-10-GM Code D59.3), Neuromyelitis optica (ICD-10-GM Code G36.0) oder Myasthenia gravis (ICD-10-GM Code G70.0) im selben Quartal zusammen mit der Verschreibung vorliegen.

Bei Vorliegen einer der oben genannten Ausschlussdiagnosen zusammen mit einer Verschreibung von Eculizumab, Ravulizumab oder Pegcetacoplan in jedem Quartal des Studienjahres oder der Nachbeobachtungszeit wurde der Patient nicht als PNH-Patient identifiziert. Ausgenommen davon waren Patienten mit einem spezifischen ICD-10-GM-Diagnosecode D59.5. Diese wurden als Patienten mit PNH identifiziert, auch wenn eine der oben genannten Ausschlussdiagnosen zusammen mit einer Verschreibung von Eculizumab, Ravulizumab oder Pegcetacoplan in jedwedem Quartal des Studienjahres oder der Nachbeobachtungszeit vorlag.

Prävalente PNH-Patienten

Eine stationäre Diagnose (Primär- oder Sekundärdiagnose) zu jedem Zeitpunkt im Beobachtungszeitraum war ausreichend, um prävalente PNH-Patienten zu identifizieren. Im ambulanten Bereich musste eine Einzeldiagnose durch eine zweite Diagnose innerhalb des Beobachtungszeitraums bestätigt werden. Das konnte entweder eine primäre oder sekundäre

stationäre Diagnose oder eine gesicherte ambulante Diagnose sein. Die Patienten blieben prävalent bis einschließlich 2022 oder ihrem Todeszeitpunkt. Hintergrund dieses Vorgehens war, dass es sich um eine seltene Erkrankung handelt. Patienten mit mildereren Verlaufsformen werden ggf. nicht regelmäßig von Ärzten gesehen. Es kann auch nicht sichergestellt werden, dass die PNH-Diagnose als Dauerdiagnose bei allen Arztkontakten auch tatsächlich kodiert wird. Daher wurde eine Unterschätzung der Prävalenz durch eine längere Aufgreifperiode vermieden. Da die Erkrankung durch eine Spontanmutation bedingt ist und nur durch eine Stammzelltransplantation geheilt werden kann, ist davon auszugehen, dass Patienten mit mindestens zwei gesicherten Diagnosen innerhalb des Beobachtungszeitraums auch als PNH-Patienten zu betrachten sind. Da die Stammzelltransplantation mit einer erheblichen transplantationsassoziierten Morbidität und Mortalität einhergeht – bedingt durch die hohen Raten an Transplantatabstoßungen – wird die Indikation hierfür sehr streng gestellt [1]. Durch dieses Vorgehen ergeben sich zwar unterschiedlich lange Beobachtungszeiten vor dem jeweiligen Studienjahr, die einen Vergleich der Prävalenzen beeinflussen. Aufgrund der üblicherweise lebenslangen Erkrankung verliert dieser Faktor mit den späteren Studienjahren jedoch an Bedeutung.

PNH wurde alternativ auch über den ICD-10-GM-Diagnosecode D59 (gesicherte ambulante Diagnose oder stationäre Primär- oder Sekundärdiagnose) definiert, zusammen mit einer Verschreibung von Eculizumab, Ravulizumab oder Pegcetacoplan im selben Quartal wie die Diagnose innerhalb des Beobachtungszeitraums. Zur Identifikation der Behandlung mit einem Komplementinhibitor wurden wie bei der Identifikation inzidenter PNH-Patienten im vorherigen Abschnitt der ATC oder der OPS herangezogen.

Für die Definition PNH durfte für prävalente Patienten, die alleinig über den ICD-10-GM-Diagnosecode D59 zusammen mit einer Verschreibung von Eculizumab, Ravulizumab oder Pegcetacoplan identifiziert wurden, keine gesicherte ambulante oder primäre oder sekundäre stationäre Diagnose Hämolytisch-urämisches Syndrom (ICD-10-GM Code D59.3), Neuromyelitis optica (ICD-10-GM Code G36.0) oder Myasthenia gravis (ICD-10-GM Code G70.0) im selben Quartal zusammen mit der Verschreibung innerhalb des Beobachtungszeitraums vorliegen.

Bei Vorliegen einer der oben genannten Ausschlussdiagnosen zusammen mit einer Verschreibung von Eculizumab, Ravulizumab oder Pegcetacoplan in jedwedem Quartal innerhalb der Beobachtungsperiode wurde der Patient nicht als PNH-Patient identifiziert. Ausgenommen davon waren Patienten mit einem spezifischen ICD-10-GM-Diagnosecode D59.5. Diese wurden als Patienten mit PNH bewertet, auch wenn eine der oben genannten Ausschlussdiagnosen zusammen mit einer Verschreibung von Eculizumab, Ravulizumab oder Pegcetacoplan in jedwedem Quartal innerhalb des Beobachtungszeitraums vorlag.

Inzidenz der PNH

Für den Zeitraum zwischen 2017 und 2021 wurden jährliche Inzidenzraten von 0,2 bis 0,4 Neuerkrankten/100.000 Personen in der InGef-Forschungsdatenbank ermittelt (Tabelle 3-7) [113, 121].

Tabelle 3-7: Herleitung der Inzidenzrate von Patienten mit PNH bei Diagnosestellung pro 100.000 Patienten pro Jahr in der InGef-Forschungsdatenbank

Jahr der Diagnosestellung	Patienten in InGef	Versicherte in InGef	Inzidenzrate/100.000 Patienten pro Jahr in InGef [95 %-KI]
2017	7	3.837.570	0,2 [0,09; 0,38]
2018	9	3.821.200	0,2 [0,12; 0,45]
2019	11	3.755.008	0,3 [0,16; 0,52]
2020	9	3.606.061	0,2 [0,13; 0,47]
2021	13	3.627.052	0,4 [0,21; 0,61]

Abkürzungen: InGef, Forschungsdatenbank des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung in Berlin; KI, Konfidenzintervall
Quelle: [121]

Insgesamt ist die absolute Zahl der Patienten mit jeweils 7 bis 13 Neuerkrankten in den Jahren 2017 bis 2021 klein, sodass sich zufällige Schwankungen insbesondere bei Hochrechnungen sehr ausgeprägt darstellen können und diese mit entsprechend großer Unsicherheit behaftet sind.

Die Inzidenz (als Inzidenzanteil) wurde für die Studienjahre 2017 bis 2021 berechnet. Die Basispopulation umfasste alle Versicherten der InGef-Forschungsdatenbank, die die Einschlusskriterien und kein Ausschlusskriterium erfüllten:

- Einschlusskriterien:
 - Durchgängige Versicherung in der InGef-Forschungsdatenbank vom 1. Januar oder Zeitpunkt der Geburt bis zum 31. Dezember oder Tod im jeweiligen Studienjahr.
 - Durchgängige Versicherung vom 1. Januar oder Zeitpunkt der Geburt bis zum 31. Dezember im vorhergehenden Jahr des jeweiligen Studienjahres.
 - Durchgängige Versicherung vom 1. Januar bis zum 31. Dezember oder Tod im folgenden Jahr des jeweiligen Studienjahres. Patienten, die im jeweiligen Studienjahr versterben, werden eingeschlossen.
- Ausschlusskriterium für die Identifikation der inzidenten Patienten mit PNH:

- Diagnosecode D59 nach ICD-10-GM als stationäre Primär- oder Sekundärdiagnose oder gesicherte ambulante Diagnose innerhalb des Vorjahres des jeweiligen Studienjahres.

Die Inzidenz wurde anhand absoluter und relativer Häufigkeiten (pro 100.000 Einwohner) mit 95 %-Konfidenzintervallen [95 %-KI] unter Annahme einer Binomialverteilung angegeben. Für die Inzidenzberechnung pro Studienjahr i wurde folgende Formel verwendet:

$$\text{Inzidenzanteil}_i: \frac{\text{Anzahl neudiagnostizierter Patienten mit PNH}_i}{\text{Stichprobe in der InGef – Forschungsdatenbank}_i}$$

Hochrechnung der Inzidenz auf die deutsche Gesamtbevölkerung

Hochgerechnet auf die Bevölkerung in Deutschland ergibt sich auf Grundlage der jährlichen Inzidenzraten der InGef-Forschungsdatenbank eine Inzidenzrate von 0,17 bis 0,34 Neuerkrankten/100.000 Einwohner in den Jahren zwischen 2017 und 2021 (Tabelle 3-8).

Tabelle 3-8: Inzidenzrate von Patienten mit PNH bei Diagnosestellung pro 100.000 Einwohner in Deutschland pro Jahr

Jahr der Diagnosestellung	Patienten in Deutschland	Einwohner in Deutschland	Inzidenzrate/100.000 Einwohner pro Jahr [95 %-KI]
2017	143	82.763.291	0,17 [0,15; 0,20]
2018	190	82.988.911	0,23 [0,20; 0,26]
2019	232	83.136.510	0,28 [0,25; 0,32]
2020	213	83.125.274	0,26 [0,22; 0,29]
2021	281	83.208.447	0,34 [0,30; 0,38]

Abkürzungen: KI, Konfidenzintervall
Quelle: [121]

Insgesamt ist die absolute Zahl der in der InGef-Forschungsdatenbank identifizierten Patienten mit jeweils 7 bis 13 Neuerkrankten in den Jahren 2017 bis 2021 klein (siehe Tabelle 3-7), sodass sich zufällige Schwankungen insbesondere bei Hochrechnungen sehr ausgeprägt darstellen können und diese mit entsprechend großer Unsicherheit behaftet sind.

Für die Hochrechnung der Inzidenzraten aus der GKV-Routinedatenanalyse auf die Gesamtbevölkerung in Deutschland wurden die amtlichen Bevölkerungsstatistiken des Statistischen Bundesamtes (DESTATIS) [122] als Referenz verwendet. Die Berechnung gewichteter Mittelwerte der Strata-spezifischen Raten in der Studienpopulation erfolgte unter Verwendung der entsprechenden Anzahl in jedem Stratum der deutschen Gesamtbevölkerung gewichtet nach DESTATIS.

Es erfolgte eine direkt adjustierte Gewichtung, indem die Anzahl der Patienten in jeder Alters- und Geschlechtsgruppe in der deutschen Bevölkerung durch die Anzahl der Patienten in derselben Alters- und Geschlechtsschicht in der InGef-Forschungsdatenbank (W_G) dividiert wurde:

$$w_G = \frac{\text{N Individuen in Alters – und Geschlechtsgruppe } x \text{ in deutscher Bevölkerung}}{\text{N Individuen in Alters – und Geschlechtsgruppe } x \text{ in InGef Datenbank}}$$

Anschließend wurde allen für die Aufnahme in die Studie ausgewählten Patienten in der InGef-Forschungsdatenbank ihr alters- und geschlechtsspezifisches Gewicht zugewiesen. Die Summe aller Gewichte (W_G) über alle Patienten der Studienpopulation entsprach der Gesamtzahl der Personen in der deutschen Bevölkerung. Die Summe der Gewichte aller Patienten entsprach der Gesamtfallzahl. Die standardisierte Inzidenz wurde wie folgt berechnet, wobei jedoch nur Personen ohne vorherige PNH-Diagnose berücksichtigt wurden (siehe Ausschlusskriterium):

$$\text{Inzidenz}_G = \left(\frac{n_{\text{PNH-InGef}} * W_G}{N_{\text{InGef}} * W_G} \right) * 100.000$$

Prävalenz der PNH

Für den Zeitraum zwischen 2017 und 2022 wurden jährliche Prävalenzen von 1,5 bis 2,5 Fällen/100.000 erwachsener Personen in der InGef-Forschungsdatenbank ermittelt (Tabelle 3-9).

Tabelle 3-9: Herleitung der Prävalenz von Patienten mit PNH pro 100.000 Personen pro Jahr in der InGef-Forschungsdatenbank

Jahr	Patienten in InGef	Versicherte in InGef	Prävalenz/100.000 Personen pro Jahr in InGef [95 %-KI]
2017	48	3.298.161	1,5 [1,10; 1,93]
2018	56	3.289.285	1,7 [1,31; 2,21]
2019	66	3.280.784	2,0 [1,58; 2,56]
2020	70	3.273.505	2,1 [1,69; 2,70]
2021	75	3.265.519	2,3 [1,83; 2,88]
2022	80	3.247.409	2,5 [1,98; 3,07]

Abkürzungen: InGef, Forschungsdatenbank des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung in Berlin; KI, Konfidenzintervall
Quelle: [121]

Die Berechnung der Prävalenz für die Studienjahre 2017 bis 2022 erfolgte analog zur oben beschriebenen Berechnung der Inzidenz. Die Basispopulation umfasste alle Versicherten der InGef-Forschungsdatenbank, die folgendes Einschlusskriterium erfüllten:

- Durchgängige Versicherung in der InGef-Forschungsdatenbank vom 1. Januar 2016 oder Zeitpunkt der Geburt bis zum 31. Dezember 2022 oder Datum des Todes.

Für die Prävalenzberechnung pro Studienjahr i wurde folgende Formel verwendet:

$$\text{Prävalenz}_i = \frac{\text{Anzahl von Patienten mit PNH} - \text{Diagnose}_i}{\text{Stichprobe in der InGef} - \text{Forschungsdatenbank}_i}$$

Hochrechnung der Prävalenz auf die deutsche Gesamtbevölkerung

Hochgerechnet auf die Bevölkerung in Deutschland ergibt sich auf Grundlage der jährlichen Prävalenz der InGef-Forschungsdatenbank eine jährliche Prävalenz von 1,43 bis 2,37 Fällen/100.000 Einwohner in den Jahren zwischen 2017 und 2022 (Tabelle 3-10).

Tabelle 3-10: Prävalenz von Patienten mit PNH pro 100.000 Personen pro Jahr in der deutschen Gesamtpopulation

Jahr	Patienten in Deutschland	Einwohner in Deutschland	Prävalenz/100.000 Einwohner pro Jahr [95 %-KI]
2017	1.180	82.792.351	1,43 [1,35; 1,51]
2018	1.362	83.019.213	1,64 [1,56; 1,73]
2019	1.603	83.166.711	1,93 [1,84; 2,02]
2020	1.726	83.155.031	2,08 [1,98; 2,18]
2021	1.847	83.237.124	2,22 [2,12; 2,32]
2022	1.998	84.358.845	2,37 [2,27; 2,47]

Abkürzungen: KI, Konfidenzintervall
Quelle: [121]

Für die Hochrechnung der Prävalenz aus der GKV-Routinedatenanalyse auf die Gesamtbevölkerung in Deutschland wurden analog zur Hochrechnung der Inzidenz die amtlichen Bevölkerungsstatistiken nach DESTATIS [122] als Referenz verwendet. Die Berechnung gewichteter Mittelwerte der Strata-spezifischen Raten in der Studienpopulation erfolgte unter Verwendung der entsprechenden Anzahl in jedem Stratum der deutschen Gesamtbevölkerung gewichtet nach DESTATIS.

Für die Gewichtung wurden folgende Formeln verwendet:

$$w_G = \frac{\text{N Individuen in Alters – und Geschlechtsgruppe } x \text{ in deutscher Bevölkerung}}{\text{N Individuen in Alters – und Geschlechtsgruppe } x \text{ in InGef Datenbank}}$$

$$\text{Prävalenz}_G = \left(\frac{n_{\text{PNH-InGef}} * w_G}{N_{\text{InGef}} * w_G} \right) * 100.000$$

Alters- und Geschlechtsspezifische Unterschiede

Im Rahmen der GKV-Routinedatenanalyse wurden zusätzlich die alters- und geschlechtsspezifischen inzidenten und prävalenten Patientenzahlen in den Jahren 2017 bis 2021 erfasst (siehe Tabelle 3-11 und Tabelle 3-12) [121]. Für diese Analyse wurden ausschließlich erwachsene Patienten berücksichtigt, die im jeweiligen Studienjahr ≥ 18 Jahre alt waren.

Tabelle 3-11: Inzidente erwachsene Patienten mit PNH in den Jahren 2017 bis 2021 nach Alter und Geschlecht

Jahr	Patienten mit neu diagnostizierter PNH			Alter in Jahren
	N	Männlich, n (%)	Weiblich, n (%)	Median (Spanne)
2017	7	6 (85,7)	1 (14,3)	77 [35; 81]
2018	8	6 (75,0)	2 (25,0)	70 [24; 83]
2019	11	9 (81,8)	2 (18,2)	61 [27; 76]
2020	9	6 (66,7)	3 (33,3)	54 [23; 78]
2021	13	11 (84,6)	2 (15,4)	69 [26; 85]

Abkürzungen: n, Anzahl der Patienten mit neu diagnostizierter PNH ≥ 18 Jahre; N, Gesamtzahl der inzidenten erwachsenen Patienten mit PNH in InGef im jeweiligen Jahr
Quelle: [121]

Tabelle 3-12: Prävalente erwachsene Patienten mit PNH in den Jahren 2017 bis 2022 nach Alter und Geschlecht

Jahr	Prävalente Patienten mit PNH			Alter in Jahren
	N	Männlich, n (%)	Weiblich, n (%)	Median (Spanne)
2017	48	29 (60,4)	19 (39,6)	60 [25; 83]
2018	55	35 (63,6)	20 (36,4)	61 [26; 83]
2019	65	43 (66,2)	22 (33,9)	62 [27; 84]
2020	69	44 (63,8)	25 (36,2)	62 [23; 85]
2021	74	49 (66,2)	25 (33,8)	63 [24; 86]
2022	79	52 (65,8)	27 (34,2)	60 [19; 87]

Abkürzungen: n, Anzahl der prävalenten Patienten mit PNH ≥ 18 Jahre; N, Gesamtzahl der prävalenten erwachsenen Patienten mit PNH in InGef im jeweiligen Jahr

Jahr	Prävalente Patienten mit PNH			Alter in Jahren
	N	Männlich, n (%)	Weiblich, n (%)	Median (Spanne)
Quelle: [121]				

Aufgrund der geringen Anzahl neu diagnostizierter erwachsener Patienten mit PNH in der InGef-Forschungsdatenbank können keine validen Schlussfolgerungen zur Geschlechts- und Altersverteilung gezogen werden (Tabelle 3-11).

Unter den prävalenten erwachsenen Patienten mit PNH wurden in der InGef-Forschungsdatenbank zwischen 2017 und 2022 insgesamt mehr Männer als Frauen erfasst (60,4 % bis 66,2 % vs. 33,8 % bis 39,6 %) (Tabelle 3-12). Das mediane Alter der prävalenten erwachsenen Patienten mit PNH betrug in den Jahren 2017 bis 2022 zwischen 60 Jahre bis 63 Jahre.

Angabe zur Unsicherheit der Schätzung von Inzidenz und Prävalenz

In der öffentlich zugänglichen Literatur werden für europäische Länder Inzidenzraten von 0,8 bis 3,5 Fällen pro einer Million Einwohner und Prävalenzen von 10,4 bis 38,1 Fällen pro einer Million Einwohner berichtet [1, 31, 103-106, 109, 111, 114]. Innerhalb dieser Größenordnungen liegen die aus der GKV-Routinedatenanalyse für Deutschland hochgerechneten Inzidenzraten (1,7 bis 3,4 Neuerkrankte pro einer Million Einwohner) und Prävalenzen (14,3 bis 22,2 Fälle pro einer Million Einwohner) der Jahre 2017 bis 2021.

Die InGef-Forschungsdatenbank stellt mit ihren Leistungsdaten eine nahezu vollständige Erhebung der Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen der einzelnen Patienten in Deutschland dar und ist repräsentativ für die deutsche Gesamtbevölkerung. Dennoch unterliegen die obigen Angaben gewissen Unsicherheiten.

Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung und ihrer klinischen Heterogenität ist trotz des Vorliegens spezifischer Codes in der InGef-Forschungsdatenbank davon auszugehen, dass einige Patienten nicht korrekt oder gar nicht diagnostiziert werden [1, 42], was zu einer Unterschätzung der Patientenzahlen führen kann.

Bei Patienten, die alleinig über den ICD-10-GM-Diagnosecode D59 zusammen mit einer Verschreibung von Eculizumab, Ravulizumab oder Pegcetacoplan identifiziert wurden, dürfte im selben Quartal zusammen mit der Verschreibung keine gesicherte ambulante oder primäre oder sekundäre stationäre Diagnose Hämolytisch-urämisches Syndrom (ICD-10-GM Code D59.3), Neuromyelitis optica (ICD-10-GM Code G36.0) oder Myasthenia gravis (ICD-10-GM Code G70.0) vorliegen. Dennoch kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Patienten die Verschreibung dieser Arzneimittel aufgrund einer anderen Erkrankung erhalten haben.

Den Unsicherheiten in den berechneten epidemiologischen Kennzahlen wird durch die Angabe eines 95 %-KI Rechnung getragen.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Ergeben sich aus der Bestimmung der Fragestellung für die Nutzenbewertung mehrere Patientengruppen, so geben Sie die Anzahl der Patienten in der GKV je Patientengruppe an. Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel gegebenenfalls an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-13: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)^a	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Iptacopan für		
a) Erwachsene mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die eine Hämolyse mit einem oder mehreren klinischen Symptomen haben	120 - 510	107 - 455
b) Erwachsene mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die nach Behandlung mit Eculizumab oder Ravulizumab für mindestens 3 Monate nach wie vor anämisch sind mit klinisch relevanter extravasaler Hämolyse	86 - 233	76 - 208
c) Erwachsene mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die nach Behandlung mit Eculizumab oder Ravulizumab für mindestens 3 Monate nach wie vor anämisch sind und bei denen keine klinisch relevante extravasale Hämolyse vorliegt	181 - 497	162 - 443
a: Anzahl der Patienten in der deutschen Gesamtbevölkerung (ermittelt aus der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation unter Verwendung eines GKV-Anteils von 89,24 %).		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-1 unter Nennung der verwendeten Quellen sowie der zugehörigen Seitenzahlen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind hier darzustellen und zu begründen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Die Berechnungen müssen auf

Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Ergänzend sollten die Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dargestellt und diese als Quelle hinzugefügt werden. Machen Sie auch Angaben zu Unsicherheiten und berücksichtigen Sie diese, wenn möglich, durch Angabe einer Spanne. Ordnen Sie Ihre Angaben, wenn möglich, zu den Patientenzahlen aus früheren Beschlüssen über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im vorliegenden Anwendungsgebiet ein.

Die Berechnung zur Zielpopulation wurde mit Excel erstellt und basiert auf nicht gerundeten Zahlen [123]. Zur Vereinfachung werden Anteile auf maximal zwei Nachkommastellen gerundet und kalkulierte Patientenzahlen als ganze Zahlen gerundet dargestellt.

Ermittlung der Zielpopulation

Das Anwendungsgebiet von Iptacopan zur Therapie der PNH lautet:

„FABHALTA wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die eine hämolytische Anämie aufweisen.“ [62]

Schritt 1 – Patientenzahlen gemäß G-BA-Beschluss

Für die Hochrechnung der Patientenzahlen auf die Zielpopulation im Jahr 2025 wurden die vom G-BA definierten Patientenzahlen für die GKV-Bevölkerung aus dem Beschluss zu Iptacopan vom 19.12.2024 herangezogen [124]. In den dazugehörigen Tragenden Gründen zum Beschluss legt der G-BA dar, dass er prinzipiell der Herleitung der Patientenzahlen aus dem Orphan-Dossier von Iptacopan (Vorgangsnummer 2024-07-01-D-1075) vom 01.07.2024 folgt, aufgrund der Konsistenz zu anderen Verfahren jedoch die Angaben aus den Beschlüssen zu Pegcetacoplan vom 22. November 2024 und vom 15. September 2022 zu Grunde gelegt werden [125]. Die detaillierten Kalkulationsschritte können den entsprechenden Modulen 3 der Dossiers von Pegcetacoplan entnommen werden [126, 127]. Im vorliegenden Dossier wird sich darauf beschränkt, die nachfolgenden Kalkulationsschritte darzulegen.

Patientenzahlen der Zielpopulation in der GKV gemäß Beschluss [124]:

a) Therapienaive Erwachsene mit PNH, die eine hämolytische Anämie aufweisen

ca. 100 bis 425 Patientinnen und Patienten

b) Vorbehandelte Erwachsene mit PNH, die eine hämolytische Anämie aufweisen

ca. 190 bis 520 Patientinnen und Patienten

Schritt 2 – Berechnung der Patienten mit extravasaler Hämolyse (EVH) und ohne EVH basierend aus den Angaben der APPLY-PNH

Entsprechend der Herleitung der zVT und der aktualisierten Therapie-Empfehlungen ist das Anwendungsgebiet aus Sicht von Novartis nicht mehr in zwei, sondern in drei Subpopulationen

zu unterteilen (Herleitung der Subpopulationen siehe Abschnitt 3.1.2, Seite 16 ff. und Tabelle 3-14).

Tabelle 3-14: Subpopulationen für das zugrundeliegende Dossier

Subpopulationen – alte Aufteilung		Subpopulationen – neue Aufteilung	
a	Erwachsene mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die eine Hämolyse mit einem oder mehreren klinischen Symptomen haben	a	Erwachsene mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die eine Hämolyse mit einem oder mehreren klinischen Symptomen haben (ohne Vorbehandlung)
b	Erwachsene mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die nach Behandlung mit Eculizumab oder Ravulizumab für mindestens 3 Monate nach wie vor anämisch sind	b	Erwachsene mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die nach Behandlung mit Eculizumab oder Ravulizumab für mindestens 3 Monate nach wie vor anämisch sind mit klinisch relevanter extravasaler Hämolyse
		c	Erwachsene mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die nach Behandlung mit Eculizumab oder Ravulizumab für mindestens 3 Monate nach wie vor anämisch sind und bei denen keine klinisch relevante extravasale Hämolyse vorliegt

Hierbei wird die Subpopulation der vorbehandelten Patienten weiter unterteilt in vorbehandelte Patienten mit und vorbehandelte Patienten ohne klinisch relevante extravasale Hämolyse (Tabelle 3-14).

Gemäß der Onkopedia Leitlinie „Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH) - Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen“ wird die klinisch relevante extravasale Hämolyse wie folgt definiert:

„Als klinisch relevante extravasale Hämolyse gilt die **symptomatische Anämie** mit oder ohne Transfusionsbedarf für mindestens drei Monate unter Therapie mit C5-Inhibitoren bei gleichzeitig bestehender **signifikanter Retikulozytose** und **Hämolysezeichen**.“ [1].

Entsprechend den Tragenden Gründen zum Beschluss folgte der G-BA dieser Definition der klinisch signifikanten extravasalen Hämolyse, die durch eine **persistierende Anämie, Retikulozytose und vorhandene Symptomatik** gekennzeichnet ist [125]. Eine extravasale Hämolyse liegt somit nur dann vor, wenn alle drei Kriterien erfüllt werden.

In der Literatur finden sich keine Angaben dazu, bei welchem Anteil von vorbehandelten Patienten, die nach wie vor anämisch sind, eine klinisch relevante extravasale Hämolyse auftritt. Um diesen Anteil zu berechnen, wurde daher die Studie APPLY-PNH herangezogen.

Um die Patienten mit klinisch relevanter extravasaler Hämolyse zu definieren, wurden die Kriterien Anämie, Retikulozytose und klinisch relevante Symptome im Kontext der Studie APPLY-PNH wie folgt definiert. Der Kriterienkatalog wurde mit klinischen Experten aus Deutschland, die an der Studie beteiligt waren, inhaltlich abgestimmt.

Kriterium 1: Residuale Anämie wurde als ein mittlerer Hämoglobinwert von < 10 g/dl definiert (siehe Modul 4 Anhang 4-E und Tabelle 3-15) [128, 129].

Kriterium 2: Die Retikulozytose wurde als Retikulozyten $> \text{ULN}$ (upper limit of normal) [$123 \times 10^9/l$] definiert. Dies entspricht dem durch externe Qualitätssicherungsmaßnahmen bestätigten Grenzwert des Zentrallabors der Studie APPLY-PNH mit einem Normbereich der absoluten Retikulozytenzahl zwischen 13,5 und $123 \times 10^9/l$ [130]. In der Leitlinie ist ein Wert von 150/nl [$150 \times 10^9/l$] definiert [1]. Hier könnte es zu einer Überschätzung der Zahl der Patienten mit Retikulozytose und somit mit einer klinisch relevanten EVH gekommen sein.

Kriterium 3: Die Symptomatik wurde in der Studie APPLY-PNH anhand einer Patientenbefragung durch den Prüfarzt erhoben. Dabei konnten die Patienten für die Symptome rötlicher oder colafarbener Urin/Hämoglobinurie, Fatigue, Dyspnoe, Dysphagie, Brustkorbschmerz, Abdominalschmerz und erektile Dysfunktion die Ausprägung (keine, milde, moderate oder schwere Symptomatik) angeben. Diese Erhebung kommt der Situation in der klinischen Routineversorgung am nächsten, bei der in der Regel keine komplexeren Fragebögen zur Erhebung der Symptomatik im Therapieverlauf zum Einsatz kommen. In Abstimmung mit klinischen Experten wurden für die verschiedenen Symptome Schwellenwerte definiert, ab denen gemäß der Leitlinie von klinisch relevanten Symptomen im Sinne einer klinisch relevanten extravasalen Hämolyse ausgegangen werden soll. Klinisch relevante Symptome sind demnach definiert als das Vorhandensein von mindestens **einem der folgenden moderaten oder schweren PNH-Symptome:**

- rötlicher oder colafarbener Urin/Hämoglobinurie
- Fatigue
- Dysphagie
- erektile Dysfunktion

bzw. **mindestens einem der folgenden milden, moderaten oder schweren PNH-Symptome:**

- Abdominalschmerz
- Brustkorbschmerz
- Dyspnoe

Die letztgenannten Symptome sind aus klinischer Sicht bereits in milder Ausprägung relevant, da sie als frühe Indikatoren für ein bevorstehendes thromboembolisches Ereignis identifiziert wurden [45] und bereits milde Ausprägungen einen Anlass zur Umstellung der Therapie darstellen.

Eine klinisch relevante extravasale Hämolyse galt dann als vorliegend, wenn alle drei Kriterien erfüllt waren, wobei schon das Vorliegen nur eines überschwelligen Symptoms zur Erfüllung des 3. Kriteriums ausreichte.

Bei Patienten, bei denen eines oder mehrere der 3 Kriterien nicht vorlagen, lag somit keine klinisch relevante extravasale Hämolyse vor.

Da in die Studie APPLY-PNH generell nur Patienten mit residualer Anämie (mittlerer Hämoglobin-Wert < 10 g/dl) eingeschlossen wurden (siehe Modul 4 Anhang 4-E und Tabelle 3-15), kommen somit nur Patienten in Frage, die entweder keine Retikulozytose ($\leq 123 \times 10^9/l$) und/oder keine Symptomatik (maximal milde Symptome hinsichtlich Urinfarbe, Fatigue, Dysphagie, erektile Dysfunktion; keine Symptome hinsichtlich Abdominalschmerzen, Brustschmerzen und Dyspnoe) aufweisen.

Anhand dieser Informationen kann aus dem Anteil der Patienten mit klinisch relevanter extravasaler Hämolyse gegenüber allen Patienten der APPLY-PNH das Verhältnis zwischen Patienten mit und ohne klinisch relevanter extravasaler Hämolyse an allen vorbehandelten Patienten, die nach wie vor anämisch sind, ermittelt werden.

Insgesamt 66 (44 im Iptacopan-Arm und 22 im Anti-C5-Arm) der 97 Patienten der Studie APPLY-PNH haben zu Baseline keine klinisch relevante extravasale Hämolyse (siehe Tabelle 4-20 in Modul 4 und Tabelle 3-15).

Tabelle 3-15: Patienten der Studie APPLY-PNH mit klinisch relevanter extravasaler Hämolyse und ohne

APPLY-PNH		Behandlungsgruppen		
<i>Baseline-Charakteristika (FAS)</i>		Iptacopan (N = 62) n (%)	Anti-C5- Antikörper (N = 35) n (%)	Gesamt (N = 97) n (%)
Anteil an Patienten mit Merkmalen der klinisch relevanten extravasalen Hämolyse zu Baseline				
Residuale Anämie (Hb < 10 g/dl)		62 (100)	35 (100)	97 (100)
Retikulozytose (Retikulozyten > 123 x 10 ⁹)		50 (80,6)	29 (82,9)	79 (81,4)
OHNE Retikulozytose		12 (19,4)	6 (17,1)	18 (18,6)
Klinisch relevante Symptome		23 (37,1)	17 (48,6)	40 (41,2)
OHNE klinisch relevante Symptome		39 (62,9)	18 (51,4)	57 (58,8)
Subpopulation b	mit Retikulozytose und mit relevanter Symptomatik	18 (29,0)	13 (37,1)	31 (32,0)
Subpopulation c (detailliert)	mit Retikulozytose und ohne relevante Symptomatik	32 (51,6)	16 (45,7)	48 (49,5)
	ohne Retikulozytose und mit relevanter Symptomatik	5 (8,1)	4 (11,4)	9 (9,3)
	ohne Retikulozytose und ohne relevante Symptomatik	7 (11,3)	2 (5,7)	9 (9,3)
Subpopulation c (gesamt)	ohne Retikulozytose und /oder ohne relevante Symptomatik zu Baseline	44 (71,0)	22 (62,9)	66 (68,0)

Somit weisen 68,0 % der Patienten keine extravasale Hämolyse auf. Unterteilt man die alte Subpopulation b) anhand des Anteils der Patienten ohne extravasale Hämolyse, so ergeben sich für die neu definierten Subpopulationen b) und c) nachfolgende Spannen:

- b) Erwachsene mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die nach Behandlung mit Eculizumab oder Ravulizumab für mindestens 3 Monate nach wie vor anämisch sind mit klinisch relevanter extravasaler Hämolyse**

61 – 166 (GKV-Population)

Berechnung:

Untergrenze bzw. Obergrenze des G-BA-Beschlusses der alten Subpopulation b) multipliziert mit (1-0,68)

- c) Erwachsene mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die nach Behandlung mit Eculizumab oder Ravulizumab für mindestens 3 Monate nach wie vor anämisch sind und bei denen keine klinisch relevante extravasale Hämolyse vorliegt**

129 – 354 (GKV-Population)

Berechnung:

Untergrenze bzw. Obergrenze des G-BA-Beschlusses der alten Subpopulation b) multipliziert mit 0,68

Schritt 3 – Hochrechnung der Beschlusszahlen von 2022 bzw. 2024 auf das Jahr 2025 basierend auf den jährlichen Wachstumsraten [finale GKV-Population]

Für die Berechnung wurden die Angaben aus den Beschlüssen zu Pegcetacoplan vom 22. November 2024 und vom 15. September 2022 zu Grunde gelegt werden [125] (siehe Schritt 1). Da diese Zahlen nicht aus dem aktuellen Jahr 2025, sondern aus den Jahren 2024 bzw. 2022 stammen, wurden die Zahlen mit den jährlichen Wachstumsraten multipliziert: Für die Hochrechnung der ermittelten Patientenzahlen in der GKV-Population vom Jahr 2022 auf das aktuelle Jahr 2025 (Subpopulationen b) und c)) und von 2024 auf das aktuelle Jahr 2025 (Subpopulation a)) wurde jedes Jahr mit der in Tabelle 3-17 ermittelten jährlichen Wachstumsrate multipliziert (Für die Berechnung der Wachstumsrate siehe Abschnitt Trendberechnung zur Prävalenz S. 61). So ergaben sich dann für die drei Subpopulationen folgende Spannen:

- a) Erwachsene mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die eine Hämolyse mit einem oder mehreren klinischen Symptomen haben**

107 – 455 (GKV-Population)

Berechnung:

Untergrenze bzw. Obergrenze der Subpopulation a) multipliziert mit der jährlichen Wachstumsrate von 2024 (entspricht: 100 bzw. 425 x 1,07)

- b) Erwachsene mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die nach Behandlung mit Eculizumab oder Ravulizumab für mindestens 3 Monate nach wie vor anämisch sind mit klinisch relevanter extravasaler Hämolyse**

76 – 208 (GKV-Population)

Berechnung:

Untergrenze bzw. Obergrenze der Subpopulation b) multipliziert mit den jährlichen Wachstumsraten von 2023 bis 2025 (entspricht: 61 bzw. $166 \times 1,082 \times 1,082 \times 1,07$)

- c) Erwachsene mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die nach Behandlung mit Eculizumab oder Ravulizumab für mindestens 3 Monate nach wie vor anämisch sind und bei denen keine klinisch relevante extravasale Hämolyse vorliegt**

162 – 443 (GKV-Population)

Berechnung:

Untergrenze bzw. Obergrenze der Subpopulation c) multipliziert mit den jährlichen Wachstumsraten von 2023 bis 2025 (entspricht: 129 bzw. $354 \times 1,082 \times 1,082 \times 1,07$)

Schritt 4 – Hochrechnung auf deutsche Gesamtbevölkerung [finale Zielpopulation]

Für die Hochrechnung auf die Gesamt-Patientenzahl in Deutschland wurde der Anteil aller GKV-Versicherten ([131], Stichtag: 01.07.2024) im Berichtsjahr 2024 an der Gesamtbevölkerung in Deutschland im Jahr 2024 ([132], Stichtag: 30.09.2024) bestimmt und dieser für die Hochrechnung herangezogen. Der Anteil lag bei 89,24 % [= $74.557.889 / 83.550.000 \times 100$].

Von einer Einordnung der hier gemachten Angaben zu Patientenzahlen aus früheren Beschlüssen über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im vorliegenden Anwendungsgebiet wird abgesehen, da die Patientenzahlen der Beschlüsse zu Pegcetacoplan vom 22. November 2024 und vom 15. September 2022 für die oben dargestellten Kalkulationsschritte zu Grunde gelegt wurden [125].

Die Berechnung der Anzahl an Patienten in der Zielpopulation ist mit gewissen Unsicherheiten verbunden. Die Patientenzahlen aus den Beschlüssen zu Pegcetacoplan stellen die Grundlage für die Berechnung der Patientenzahlen der Zielpopulation dieses Dossiers dar, sodass diese Zahlen mit den gleichen Unsicherheiten behaftet sind, die in den Tragenden Gründen des G-BA zu den Pegcetacoplan-Beschlüssen bereits aufgeführt wurden [133, 134]. Weitere Unsicherheiten ergeben sich, da Patienten, die bereits auf Pegcetacoplan umgestellt wurden, nicht berücksichtigt wurden. Dies kann zu einer tendenziellen Unterschätzung der Patientenzahlen aus Subpopulation b) führen. Wie bereits zuvor aufgeführt könnte die unterschiedliche Definition der Retikulozytose ($> 123 \times 10^9/l$ in der Studie APPLY-PNH gegenüber $> 150 \times 10^9/l$ in der Leitlinie) zu einer Überschätzung der Zahl der Patienten mit Retikulozytose und somit mit einer klinisch relevanten EVH (Subpopulation b) führen.

Die Unsicherheiten bei der Schätzung der Patienten in der Zielpopulation von Iptacopan im vorliegenden Anwendungsgebiet wird durch die Angabe einer Spanne berücksichtigt.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation innerhalb der nächsten fünf Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu, soweit möglich, eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Um abzuschätzen, ob sich wesentliche Änderungen hinsichtlich der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation innerhalb der nächsten fünf Jahre ergeben, wird nachfolgend eine Trendberechnung zur Inzidenz und Prävalenz vorgenommen.

Trendberechnung zur Inzidenz

Für die Projektion der Inzidenz über die nächsten fünf Jahre von 2025 bis 2030 wurde der Mittelwert von 242 Neuerkrankten über die Analysejahre 2019 bis 2021 auf Basis der InGef-Forschungsdatenbank herangezogen (Tabelle 3-16). Da die PNH durch eine erworbene somatische Mutation entsteht, ist bei ähnlichen Umweltbedingungen davon auszugehen, dass die Spontanmutationsrate tendenziell stabil bleibt. Insgesamt ist die Hochrechnung der Inzidenz mit großer Unsicherheit behaftet, da sehr kleine Patientenzahlen (in den Jahren 2017 bis 2021 wurden jeweils lediglich 7 bis 13 neuerkrankte Patienten identifiziert) aus der InGef-Forschungsdatenbank unter Berücksichtigung vieler Faktoren auf die deutsche Gesamtpopulation hochgerechnet wurden. Daher wird auf eine Ableitung einer Wachstumsrate der Inzidenz verzichtet und vereinfachend von einer konstanten Inzidenz ausgegangen.

Tabelle 3-16: Prognose der Inzidenz von Patienten mit PNH in der deutschen Gesamtpopulation

Jahr	2025	2026	2027	2028	2029	2030
Prognostizierte inzidente Patientenzahl in Deutschland	242	242	242	242	242	242

Trendberechnung zur Prävalenz

Zur Trendberechnung der Prävalenz wurden die Analysejahre 2021 und 2022 auf Basis der InGef-Forschungsdatenbank herangezogen. Dies ist dadurch bedingt, dass sich die Beobachtungszeit zur Ermittlung der Prävalenz zwischen den einzelnen Kalenderjahren unterscheidet und sich dadurch ein Unterschied bei weit voneinander entfernten Kalenderjahren ergeben kann. Da die PNH durch eine erworbene somatische Mutation entsteht, ist bei ähnlichen Umweltbedingungen davon auszugehen, dass die Spontanmutationsrate tendenziell stabil bleibt. Das Mortalitätsrisiko ist durch die bestehenden Therapien deutlich gesunken, so dass ein leichtes Wachstum anzunehmen ist. Die beobachteten Unterschiede in der Prävalenz zwischen den Kalenderjahren beruhen daher vor allem darauf, wie bewusst sich Patienten und Ärzte über die Symptome dieser seltenen Erkrankung sind. Mit der Zulassung neuer Therapieoptionen ist zu erkennen, dass die Prävalenz über die Jahre hinweg zugenommen hat. Dieser Trend kann aufgrund der höheren absoluten Fallzahlen in der Stichprobe auch sicherer interpretiert werden als die aufgrund der geringen Fallzahlen starken Schwankungen bei der Inzidenz. Allerdings ist dieser Trend der Zunahme der Prävalenz durch erhöhtes Bewusstsein für die PNH durch die Gesamtzahl der tatsächlich Erkrankten limitiert. Nach der Zulassung

neuer Therapieoptionen bzw. Indikationserweiterungen im Jahr 2024 ist daher davon auszugehen, dass die Zunahme der Prävalenz in den kommenden Jahren rückläufig sein wird. Deshalb wurde zunächst die Wachstumsrate anhand folgender Formel ermittelt und im weiteren Verlauf die in Tabelle 3-17 angegebenen jährlich abnehmenden Wachstumsraten angenommen [123]:

$$\text{Wachstumsrate [\%]} = \left(\frac{\text{Fallzahl 2022}}{\text{Fallzahl 2021}} - 1 \right) * 100$$

Für die Prävalenz ergibt sich daraus eine Wachstumsrate von 8,18 %. In der nachfolgenden Tabelle 3-17 sind, unter Anwendung dieser Wachstumsrate und ausgehend von den Fallzahlen des letzten verfügbaren Jahres, die prognostizierten Fallzahlen für die Jahre 2023 bis 2030 angegeben.

Tabelle 3-17: Entwicklung und Prognose der Prävalenz von Patienten mit PNH in der deutschen Gesamtpopulation

Jahr	2023	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030
Angenommene Wachstumsrate (%)	8,2	8,2	7,0	6,0	5,0	4,0	3,0	2,0
Prognostizierte Patientenzahl in Deutschland	2.161	2.338	2.502	2.652	2.784	2.896	2.983	3.043

Wesentliche Änderungen hinsichtlich der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation innerhalb der nächsten fünf Jahre

Aufgrund der angenommenen gleichbleibenden Inzidenz und der rückläufigen Wachstumsrate der Prävalenz wird eine geringe Zunahme der prävalenten Patienten in der Gesamtbevölkerung und somit auch in der GKV-Population (GKV-Anteil von 89,24 % an der Gesamtbevölkerung) erwartet. Es ist von keinen wesentlichen Änderungen auszugehen.

Tabelle 3-18: Änderungen hinsichtlich der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation innerhalb der nächsten fünf Jahre

Jahr	2025	2026	2027	2028	2029	2030
Angenommene Wachstumsrate (%)	7,0	6,0	5,0	4,0	3,0	2,0
Spanne der Anzahl an GKV-Patienten in Subpopulation a)	107 – 455	113 – 482	119 – 506	124 – 526	128 – 542	130 – 553
Spanne der Anzahl an GKV-Patienten in Subpopulation b)	76 – 208	81 – 220	85 – 231	88 – 241	91 – 248	93 – 253
Spanne der Anzahl an GKV-Patienten in Subpopulation c)	162 – 443	171 – 470	180 – 494	187 – 513	193 – 529	197 – 539
Unter Annahme eines gleichbleibenden GKV-Anteils von 89,24 %.						

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie gegebenenfalls zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-19: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Iptacopan (Fabhalta®)	Erwachsene mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die eine Hämolyse mit einem oder mehreren klinischen Symptomen haben (ohne Vorbehandlung) (Subpopulation a)	Kein Zusatznutzen	107 - 455
Iptacopan (Fabhalta®)	Erwachsene mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die nach Behandlung mit Eculizumab oder Ravulizumab für mindestens 3 Monate nach wie vor anämisch sind mit klinisch relevanter extravasaler Hämolyse (Subpopulation b)	Kein Zusatznutzen	76 - 208

Iptacopan (Fabhalta®)	Erwachsene mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die nach Behandlung mit Eculizumab oder Ravulizumab für mindestens 3 Monate nach wie vor anämisch sind und bei denen keine klinisch relevante extravasale Hämolyse vorliegt (Subpopulation c)	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen	162 - 443
-----------------------	--	---	-----------

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Größe der Patientengruppe, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen beansprucht wird, entspricht der ermittelten Patientenspanne für Subpopulation c. Für diese Population besteht ein beträchtlicher Zusatznutzen (siehe Modul 4). Die Herleitung der Patientenzahlen wurde bereits in Abschnitt 3.2.4 ausführlich beschrieben.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (unter anderem Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [unter anderem Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an

die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Zur Beschreibung der Erkrankung und des therapeutischen Bedarfs (Abschnitt 3.2.1 und 3.2.2) wurden relevante Publikationen und Übersichtsarbeiten in der Datenbank Pubmed identifiziert. Außerdem wurden die Referenzen relevanter Volltexte nach weiteren Quellen gesichtet. Zusätzlich wurde die aktuelle Version der Onkopedia Leitlinie „Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH)“ als Primärliteratur herangezogen [1].

Die Informationen in Abschnitt 3.2.3 entstammen einer nicht systematischen Recherche zur Prävalenz und Inzidenz der PNH bei Erwachsenen in der Datenbank Pubmed sowie einer Freihandsuche im Internet. Da für Deutschland keine öffentlich zugängliche systematische Erfassung epidemiologischer Daten vorlag, wurde ergänzend die GKV-Routinedatenanalyse des vorherigen Dossiers zu Iptacopan herangezogen (Vorgangsnummer 2024-07-01-D-1075, Modul 3 Abschnitt 3.2.3). Die Methodik ist detailliert im Analyseplan beschrieben [113].

Zur Herleitung der Zielpopulation (Abschnitt 3.2.4 und 3.2.5) wurden die vom G-BA definierten Patientenzahlen für die GKV-Bevölkerung aus dem Beschluss zu Iptacopan vom 19.12.2024 herangezogen [124], die auf den Beschlüssen zu Pegcetacoplan vom 22. November 2024 und vom 15. September 2022 basieren [125].

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Schubert J, Bettelheim P, Brümmendorf TH, Burmester PO, Göbel U, Höchsmann B, et al. Onkopedia Leitlinie - Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH) - Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen (Stand Sept. 2024). 2024.
2. Armstrong C, Schubert J, Ueda E, Knez JJ, Gelperin D, Hirose S, et al. Affected paroxysmal nocturnal hemoglobinuria T lymphocytes harbor a common defect in assembly of N-acetyl-D-glucosamine inositol phospholipid corresponding to that in class A Thy-1- murine lymphoma mutants. *Journal of Biological Chemistry*. 1992;267(35):25347-25351.
3. Takeda J, Miyata T, Kawagoe K, Iida Y, Endo Y, Fujita T, et al. Deficiency of the GPI anchor caused by a somatic mutation of the PIG-A gene in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Cell*. 1993;73(4):703-711.
4. Hill A, DeZern AE, Kinoshita T, Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17028. Epub 20170518.

5. Heesterbeek DAC, Angelier ML, Harrison RA, Rooijackers SHM. Complement and Bacterial Infections: From Molecular Mechanisms to Therapeutic Applications. *J Innate Immun.* 2018;10(5-6):455-464. Epub 2018/08/28.
6. Heiderscheidt AK, Hauer JJ, Smith RJH. C3 glomerulopathy: Understanding an ultra-rare complement-mediated renal disease. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics.* 2022;190(3):344-357.
7. Koscielska-Kasprzak K, Bartoszek D, Myszka M, Zabinska M, Klinger M. The complement cascade and renal disease. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* 2014;62(1):47-57. Epub 2013/09/14.
8. Pouw RB, Ricklin D. Tipping the balance: intricate roles of the complement system in disease and therapy. *Semin Immunopathol.* 2021;43(6):757-771. Epub 2021/10/27.
9. Ahmad SB, Bomback AS. C3 Glomerulopathy: Pathogenesis and Treatment. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2020;27(2):104-110. Epub 2020/06/20.
10. Smith RJH, Appel GB, Blom AM, Cook HT, D'Agati VD, Fakhouri F, et al. C3 glomerulopathy - understanding a rare complement-driven renal disease. *Nat Rev Nephrol.* 2019;15(3):129-143. Epub 2019/01/30.
11. Dobo J, Kocsis A, Dani R, Gal P. Proprotein Convertases and the Complement System. *Front Immunol.* 2022;13:958121. Epub 2022/07/26.
12. Ricklin D, Reis ES, Mastellos DC, Gros P, Lambris JD. Complement component C3 - The "Swiss Army Knife" of innate immunity and host defense. *Immunol Rev.* 2016;274(1):33-58. Epub 2016/10/27.
13. Zarantonello A, Revel M, Grunenwald A, Roumenina LT. C3-dependent effector functions of complement. *Immunol Rev.* 2023;313(1):120-138. Epub 2022/10/23.
14. Boero E, Gorham RD, Jr., Francis EA, Brand J, Teng LH, Doorduyn DJ, et al. Purified complement C3b triggers phagocytosis and activation of human neutrophils via complement receptor 1. *Sci Rep.* 2023;13(1):274. Epub 2023/01/08.
15. Wetsel RA, Kildsgaard J, Haviland DL. Complement Anaphylatoxins (C3a, C4a, C5a) and Their Receptors (C3aR, C5aR/CD88) as Therapeutic Targets in Inflammation. In: Lambris JD, Holers VM, Hrsg. *Therapeutic Interventions in the Complement System.* Totowa, NJ: Humana Press; 2000. p. 113-153.
16. Bayly-Jones C, Bubeck D, Dunstone MA. The mystery behind membrane insertion: a review of the complement membrane attack complex. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2017;372(1726). Epub 2017/06/21.
17. Xie CB, Jane-Wit D, Pober JS. Complement Membrane Attack Complex: New Roles, Mechanisms of Action, and Therapeutic Targets. *Am J Pathol.* 2020;190(6):1138-1150. Epub 2020/03/21.
18. Schubart A, Flohr S, Junt T, Eder J. Low-molecular weight inhibitors of the alternative complement pathway. *Immunol Rev.* 2023;313(1):339-357. Epub 2022/10/12.
19. Bexborn F, Andersson PO, Chen H, Nilsson B, Ekdahl KN. The tick-over theory revisited: formation and regulation of the soluble alternative complement C3 convertase (C3(H₂O)Bb). *Mol Immunol.* 2008;45(8):2370-2379. Epub 2007/12/22.
20. Turner NA, Moake JL. Heat-inactivated Factor B inhibits alternative pathway fluid-phase activation and convertase formation on endothelial cell-secreted ultra-large von Willebrand factor strings. *Sci Rep.* 2023;13(1):5764. Epub 2023/04/09.
21. Ponticelli C, Calatroni M, Moroni G. C3 glomerulopathies: dense deposit disease and C3 glomerulonephritis. *Front Med (Lausanne).* 2023;10:1289812. Epub 2023/12/11.

22. Ruiz-Arguelles A, Llorente L. The role of complement regulatory proteins (CD55 and CD59) in the pathogenesis of autoimmune hemocytopenias. *Autoimmun Rev.* 2007;6(3):155-161. Epub 20061016.
23. Risitano AM, Frieri C, Urciuoli E, Marano L. The complement alternative pathway in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: From a pathogenic mechanism to a therapeutic target. *Immunol Rev.* 2023;313(1):262-278. Epub 20220915.
24. Ninomiya H, Sims PJ. The human complement regulatory protein CD59 binds to the alpha-chain of C8 and to the “b”domain of C9. *Journal of Biological Chemistry.* 1992;267(19):13675-13680.
25. Couves EC, Gardner S, Voisin TB, Bickel JK, Stansfeld PJ, Tate EW, et al. Structural basis for membrane attack complex inhibition by CD59. *Nat Commun.* 2023;14(1):890. Epub 20230216.
26. Rizk DV, Rovin BH, Zhang H, Kashihara N, Maes B, Trimarchi H, et al. Targeting the Alternative Complement Pathway With Iptacopan to Treat IgA Nephropathy: Design and Rationale of the APPLAUSE-IgAN Study. *Kidney Int Rep.* 2023;8(5):968-979. Epub 2023/05/14.
27. Tarragon Estebanez B, Bomback AS. C3 Glomerulopathy: Novel Treatment Paradigms. *Kidney Int Rep.* 2024;9(3):569-579. Epub 2024/03/14.
28. Waheed A, Shammo J, Dingli D. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Review of the patient experience and treatment landscape. *Blood Rev.* 2024;64:101158. Epub 20231129.
29. Inoue N, Izui-Sarumaru T, Murakami Y, Endo Y, Nishimura J, Kurokawa K, et al. Molecular basis of clonal expansion of hematopoiesis in 2 patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH). *Blood.* 2006;108(13):4232-4236. Epub 20060829.
30. Babushok DV. When does a PNH clone have clinical significance? *Hematology.* 2021;1:143-152.
31. Richards SJ, Dickinson AJ, Cullen MJ, Griffin M, Munir T, McKinley C, et al. Presentation clinical, haematological and immunophenotypic features of 1081 patients with GPI-deficient (paroxysmal nocturnal haemoglobinuria) cells detected by flow cytometry. *Br J Haematol.* 2020;189(5):954-966. Epub 20200227.
32. Luzzatto L, Risitano AM, Notaro R. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and eculizumab. *Haematologica.* 2010;95(4):523-526.
33. Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood.* 2014;124(18):2804-2811. Epub 20140918.
34. Sheikh T, Albalawy R, Shuja H, Kahlon NM, Hamouda DM. Dysphagia with Blood Disorder? an Unusual Presentation for Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *Blood.* 2020;136(Supplement 1):9-10.
35. Schrezenmeier H, Muus P, Socie G, Szer J, Urbano-Ispizua A, Maciejewski JP, et al. Baseline characteristics and disease burden in patients in the International Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Registry. *Haematologica.* 2014;99(5):922-929. Epub 20140131.
36. Schrezenmeier H, Roth A, Araten DJ, Kanakura Y, Larratt L, Shammo JM, et al. Baseline clinical characteristics and disease burden in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH): updated analysis from the International PNH Registry. *Ann Hematol.* 2020;99(7):1505-1514. Epub 20200510.
37. Kelly R, Richards S, Hillmen P, Hill A. The pathophysiology of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and treatment with eculizumab. *Ther Clin Risk Manag.* 2009;5:911-921.

38. Hillmen P, Elebute M, Kelly R, Urbano-Ispizua A, Hill A, Rother RP, et al. Long-term effect of the complement inhibitor eculizumab on kidney function in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Am J Hematol.* 2010;85(8):553-559.
39. Röth A, Dührsen U. Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *Dtsch Arztebl.* 2007;104(4):192-197.
40. Trautmann A, Klein-Tebbe J. 29 Hämatologische Symptomatik. *Allergologie in Klinik und Praxis - Allergene - Diagnostik - Therapie [Internet].* Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG. 3.; 2018.
41. Seregina EA, Tsvetaeva NV, Nikulina OF, Zapariy AP, Erasov AV, Gribkova IV, et al. Eculizumab effect on the hemostatic state in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood Cells Mol Dis.* 2015;54(2):144-150. Epub 20141205.
42. Hillmen P, Lewis SM, Bessler M, Luzzatto L, Dacie JV. Natural History of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *N Engl J Med.* 1995;333:1253-1258.
43. Hall C, Richards S, Hillmen P. Primary prophylaxis with warfarin prevents thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH). *Blood.* 2003;102(10):3587-3591. Epub 20030731.
44. Hill A, Kelly RJ, Hillmen P. Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood.* 2013;121(25):4985-4996; quiz 5105. Epub 20130422.
45. Lee JW, Jang JH, Kim JS, Yoon SS, Lee JH, Kim YK, et al. Clinical signs and symptoms associated with increased risk for thrombosis in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria from a Korean Registry. *Int J Hematol.* 2013;97(6):749-757. Epub 20130501.
46. Gurnari C, Awada H, Pagliuca S, Dima D, Ullah F, Kawashima N, et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria-related thrombosis in the era of novel therapies: a 2043-patient-year analysis. *Blood.* 2024;144(2):145-155.
47. Gerber GF, DeZern AE, Chaturvedi S, Brodsky RA. A 15-year, single institution experience of anticoagulation management in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria patients on terminal complement inhibition with history of thromboembolism. *Am J Hematol.* 2022;97(2):E59-E62. Epub 20211129.
48. Schrezenmeier H, Körper S, Weinstock C, Anliker M, Höchsmann B, Schmidt C. Inhibitoren des Komplementsystems: Erweiterung des therapeutischen Spektrums steht vor der Tür. *Hämotherapie.* 2018;31:18-28.
49. Fattizzo B, Cavallaro F, Oliva EN, Barcellini W. Managing Fatigue in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: A Patient-Focused Perspective. *J Blood Med.* 2022;13:327-335. Epub 20220617.
50. Schubert J, Hillmen P, Roth A, Young NS, Elebute MO, Szer J, et al. Eculizumab, a terminal complement inhibitor, improves anaemia in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Br J Haematol.* 2008;142(2):263-272. Epub 20080522.
51. Brodsky RA. Advances in the diagnosis and therapy of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood Rev.* 2008;22(2):65-74.
52. Kokoris SI, Gavriilaki E, Miari A, Travlou A, Kyriakou E, Anagnostopoulos A, et al. Renal involvement in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: an update on clinical features, pathophysiology and treatment. *Hematology.* 2018;23(8):558-566. Epub 20180228.
53. Puri V, Gandhi A, Sharma S. Renal Biopsy in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: An Insight into the Spectrum of Morphologic Changes. *Indian J Nephrol.* 2017;27(4):284-288.

54. Hill A, Sapsford RJ, Scally A, Kelly R, Richards SJ, Khurisgara G, et al. Under-recognized complications in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: raised pulmonary pressure and reduced right ventricular function. *Br J Haematol.* 2012;158(3):409-414. Epub 20120529.
55. Shah YB, Priore SF, Li Y, Tang CN, Nicholas P, Kurre P, et al. The predictive value of PNH clones, 6p CN-LOH, and clonal TCR gene rearrangement for aplastic anemia diagnosis. *Blood Adv.* 2021;5(16):3216-3226.
56. Tichelli A, Gratwohl A, Nissen C, Speck B. Late clonal complications in severe aplastic anemia. *Leuk Lymphoma.* 1994;12(3-4):167-175.
57. Röth A, Maciejewski J, Nishimura JI, Jain D, Weitz JI. Screening and diagnostic clinical algorithm for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Expert consensus. *Eur J Haematol.* 2018;101(1):3-11. Epub 20180516.
58. Manivannan P, Tyagi S, Pati HP, Saxena R. FLAER Based Assay According to Newer Guidelines Increases Sensitivity of PNH Clone Detection. *Indian J Hematol Blood Transfus.* 2020;36(3):526-534. Epub 20191105.
59. Sutherland DR, Kuek N, Davidson J, Barth D, Chang H, Yeo E, et al. Diagnosing PNH with FLAER and multiparameter flow cytometry. *Cytometry B Clin Cytom.* 2007;72(3):167-177.
60. Parker C, Omine M, Richards S, Nishimura J, Bessler M, Ware R, et al. Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood.* 2005;106(12):3699-3709. Epub 20050728.
61. Cannizzo E, Raia M, De Propris MS, Triolo A, Scarpati B, Marfia A, et al. Features, reason for testing, and changes with time of 583 paroxysmal nocturnal hemoglobinuria clones from 529 patients: a multicenter Italian study. *Ann Hematol.* 2019;98(5):1083-1093. Epub 20190313.
62. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Fabhalta 200 mg Hartkapseln (Stand: 03/2025). 2025.
63. Müller MM, Geisen C, Zacharowski K, Tonn T, Seifried E. Transfusion of Packed Red Cells: Indications, Triggers and Adverse Events. *Dtsch Arztebl Int.* 2015;112(29-30):507-517; quiz 518.
64. Alexion Europe SAS. Fachinformation für ULTOMIRIS (Stand 08/2025). 2025.
65. Alexion Europe SAS. Fachinformation für Soliris 300mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand 07/2025). 2025.
66. Roche Registration GmbH. Fachinformation für Piasiky® 340 mg Injektions-/Infusionslösung (Stand 04/2025). 2025.
67. Alexion Europe SAS. Fachinformation für Voydeya Filmtabletten (Stand 01/2025). 2025.
68. Swedish Orphan Biovitrum AB (publ). Fachinformation ASPAVELI 1.080 mg Infusionslösung (Stand 05/2025). 2025.
69. Kelly RJ, Hill A, Arnold LM, Brooksbank GL, Richards SJ, Cullen M, et al. Long-term treatment with eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: sustained efficacy and improved survival. *Blood.* 2011;117(25):6786-6792. Epub 20110401.
70. Hill A, Hillmen P, Richards SJ, Elebute D, Marsh JC, Chan J, et al. Sustained response and long-term safety of eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood.* 2005;106(7):2559-2565. Epub 20050628.
71. Hillmen P, Young NS, Schubert J, Brodsky RA, Socié G, Muus P, et al. The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med.* 2006;355(12):1233-1243.

72. Hillmen P, Muus P, Duhrsen U, Risitano AM, Schubert J, Luzzatto L, et al. Effect of the complement inhibitor eculizumab on thromboembolism in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2007;110(12):4123-4128. Epub 20070816.
73. Brodsky RA, Young NS, Antonioli E, Risitano AM, Schrezenmeier H, Schubert J, et al. Multicenter phase 3 study of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2008;111(4):1840-1847. Epub 20071130.
74. Panse J. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Where we stand. *Am J Hematol*. 2023;98 Suppl 4:S20-S32. Epub 20230116.
75. Nishimura J, Yamamoto M, Hayashi S, Ohyashiki K, Ando K, Brodsky AL, et al. Genetic variants in C5 and poor response to eculizumab. *N Engl J Med*. 2014;370(7):632-639.
76. Bravo-Perez C, Guarnera L, Williams ND, Visconte V. Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Biology and Treatment. *Medicina (Kaunas)*. 2023;59(9). Epub 20230906.
77. Röth A, Kulasekararaj AG, Scheinberg P, Nishimura JI. C5 inhibitor in the paroxysmal nocturnal hemoglobinuria treatment landscape. *Immunotherapy*. 2024;16(20-22):1185-1196. Epub 20241202.
78. Röth A, Hock C, Konik A, Christoph S, Duhrsen U. Chronic treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria patients with eculizumab: safety, efficacy, and unexpected laboratory phenomena. *Int J Hematol*. 2011;93(6):704-714. Epub 20110525.
79. Oliver M, Patriquin CJ. Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Current Management, Unmet Needs, and Recommendations. *J Blood Med*. 2023;14:613-628. Epub 20231206.
80. Brodsky RA, Peffault de Latour R, Rottinghaus ST, Roth A, Risitano AM, Weitz IC, et al. Characterization of breakthrough hemolysis events observed in the phase 3 randomized studies of ravulizumab versus eculizumab in adults with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Haematologica*. 2021;106(1):230-237. Epub 20210101.
81. Lee JW, Kulasekararaj AG. Ravulizumab for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Expert Opin Biol Ther*. 2020;20(3):227-237. Epub 20200214.
82. Harder MJ, Kuhn N, Schrezenmeier H, Hochsmann B, von Zabern I, Weinstock C, et al. Incomplete inhibition by eculizumab: mechanistic evidence for residual C5 activity during strong complement activation. *Blood*. 2017;129(8):970-980. Epub 20161227.
83. Risitano AM, Notaro R, Marando L, Serio B, Ranaldi D, Seneca E, et al. Complement fraction 3 binding on erythrocytes as additional mechanism of disease in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria patients treated by eculizumab. *Blood*. 2009;113(17):4094-4100. Epub 20090129.
84. Hillmen P, Szer J, Weitz I, Roth A, Hochsmann B, Panse J, et al. Pegcetacoplan versus Eculizumab in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *N Engl J Med*. 2021;384(11):1028-1037.
85. Risitano AM, Peffault de Latour R. How we('ll) treat paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: diving into the future. *Br J Haematol*. 2022;196(2):288-303. Epub 20210805.
86. Jalink M, de Boer ECW, Evers D, Havinga MQ, Vos JMI, Zeerleder S, et al. Halting targeted and collateral damage to red blood cells by the complement system. *Semin Immunopathol*. 2021;43(6):799-816. Epub 20210630.
87. Panse J, Sicre de Fontbrune F, Burmester P, Piggitt M, Matos JE, Costantino H, et al. The burden of illness of patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria receiving

- C5 inhibitors in France, Germany and the United Kingdom: Patient-reported insights on symptoms and quality of life. *Eur J Haematol.* 2022;109(4):351-363. Epub 20220707.
88. Peipert JD, Kulasekararaj AG, Gaya A, Langemeijer SMC, Yount S, Gonzalez-Fernandez FA, et al. Patient preferences and quality of life implications of ravulizumab (every 8 weeks) and eculizumab (every 2 weeks) for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *PLoS One.* 2020;15(9):e0237497. Epub 20200904.
89. Notaro R, Luzzatto L. Breakthrough Hemolysis in PNH with Proximal or Terminal Complement Inhibition. *N Engl J Med.* 2022;387(2):160-166.
90. Lee JW, Griffin M, Kim JS, Lee LW, Piatek C, Nishimura JI, et al. Addition of danicopan to ravulizumab or eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria and clinically significant extravascular haemolysis (ALPHA): a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet Haematol.* 2023;10(12):e955-e965.
91. Kulasekararaj A, Griffin M, Piatek C, Shammo J, Nishimura JI, Patriquin C, et al. Long-term efficacy and safety of danicopan as add-on therapy to ravulizumab or eculizumab in PNH with significant EVH. *Blood.* 2025;145(8):811-822.
92. Debureaux PE, Kulasekararaj AG, Cacace F, Silva BGP, Calado RT, Barone F, et al. Categorizing hematological response to eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a multicenter real-life study. *Bone Marrow Transplant.* 2021;56(10):2600-2602. Epub 20210705.
93. Peffault de Latour R, Griffin M, Kelly RJ, Szer J, de Castro C, Horneff R, et al. Hemolysis events in the phase 3 PEGASUS study of pegcetacoplan in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood Adv.* 2024;8(11):2718-2725.
94. Wong E, Nester C, Caverio T, Karras A, Le Quintrec M, Lightstone L, et al. Efficacy and Safety of Iptacopan in Patients With C3 Glomerulopathy. *Kidney Int Rep.* 2023;8(12):2754-2764. Epub 2023/12/18.
95. Schubart A, Anderson K, Mainolfi N, Sellner H, Ehara T, Adams CM, et al. Small-molecule factor B inhibitor for the treatment of complement-mediated diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2019;116(16):7926-7931. Epub 2019/03/31.
96. Bomback AS, Kavanagh D, Vivarelli M, Meier M, Wang Y, Webb NJA, et al. Alternative Complement Pathway Inhibition With Iptacopan for the Treatment of C3 Glomerulopathy-Study Design of the APPEAR-C3G Trial. *Kidney Int Rep.* 2022;7(10):2150-2159. Epub 2022/10/12.
97. Peffault de Latour R, Röth A, Kulasekararaj AG, Han B, Scheinberg P, Maciejewski JP, et al. Oral Iptacopan Monotherapy in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *N Engl J Med.* 2024;390(11):994-1008.
98. de Castro CM, Patel BJ. Iptacopan for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Expert Opin Pharmacother.* 2024;25(18):2331-2339. Epub 20241015.
99. Risitano AM, Kulasekararaj AG, Scheinberg P, Roth A, Han B, Maciejewski JP, et al. Oral iptacopan monotherapy in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: final 48-week results from the open-label, randomised, phase 3 APPLY-PNH trial in anti-C5-treated patients and the open-label, single-arm, phase 3 APPOINT-PNH trial in patients previously untreated with complement inhibitors. *Lancet Haematol.* 2025;12(6):e414-e430.
100. Risitano AM, Han B, Kulasekararaj AG, Ueda Y, Scheinberg P, de Castro C, et al. Oral Iptacopan Monotherapy Leads to Long-Term Improvements in Patient (Pt)-Reported Health-Related Quality of Life (HRQoL) and Investigator-Assessed Signs and Symptoms of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH): 48-Week (Wk) Results

- from the Phase III APPLY-PNH and APPOINT-PNH Trials. *Blood*. 2024;144(Supplement 1):4079-4079.
101. Singh S, Gupta A, Handa P, Aggarwal N, Gupta S, Kalyani VC, et al. Peripheral Venous Cannulation Associated Thrombophlebitis And Its Management. *European Journal of Medical and Health Sciences*. 2020;2(3).
 102. Tagalakis V, Kahn SR, Libman M, Blostein M. The Epidemiology of Peripheral Vein Infusion Thrombophlebitis: A Critical Review. *THE AMERICAN JOURNAL OF MEDICINE*. 2002;113:146-151.
 103. Korkama E-S, Overgaard U, Tjonnfjord E, Vikman M, Ahmadi A, Pelliniemi T-T, et al. The Incidence of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Cell Clones in the Nordic Countries. Poster Presentation at EHA 2018 [PF314]. 2018.
 104. Morado M, Freire Sandes A, Colado E, Subirá D, Isusi P, Soledad Noya M, et al. Diagnostic screening of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Prospective multicentric evaluation of the current medical indications. *Cytometry Part B: Clinical Cytometry*. 2016;92(5):361-370.
 105. Hansen DL, Möller S, Andersen K, Gaist D, Frederiksen H. Increasing Incidence and Prevalence of Acquired Hemolytic Anemias in Denmark, 1980–2016. *Clinical Epidemiology*. 2020;Volume 12:497-508.
 106. Richards SJ, Painter D, Dickinson AJ, Griffin M, Munir T, Arnold L, et al. The incidence and prevalence of patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria and aplastic anaemia PNH syndrome: A retrospective analysis of the UK's population-based haematological malignancy research network 2004-2018. *Eur J Haematol*. 2021;107(2):211-218. Epub 20210609.
 107. Jalbert JJ, Chaudhari U, Zhang H, Weyne J, Shammo JM. Epidemiology of PNH and Real-World Treatment Patterns Following an Incident PNH Diagnosis in the US. *Blood*. 2019;134(Supplement_1):3407-3407.
 108. Mon Pere N, Lenaerts T, Pacheco JM, Dingli D. Evolutionary dynamics of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *PLoS Comput Biol*. 2018;14(6):e1006133. Epub 20180618.
 109. Hill A, Platts PJ, Smith A, Richards SJ, Cullen MJ, Hill QA, et al. The Incidence and Prevalence of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) and Survival of Patients in Yorkshire. *Blood*. 2006;108(11):985.
 110. Lu Y, Gao Q, Ren X, Li J, Yang D, Zhang Z, et al. Incidence and prevalence of 121 rare diseases in China: Current status and challenges: 2022 revision. *Intractable Rare Dis Res*. 2022;11(3):96-104.
 111. Hauptman J, Žontar D, Preložnik Zupan I. Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria - Recommendations for Diagnosis and Examination of the Patient Population in Slovenia. *ZdravVestn*. 2016;85(7-8).
 112. Orphanet. Hämoglobinurie, nächtliche paroxysmale. Stand: Oktober 2017. [Zuletzt aktualisiert 24.06.2025; abgerufen am 06.10.2025]; Abrufbar unter: <https://www.orpha.net/de/disease/detail/447?name=H%C3%A4moglobinurie,%20n%C3%A4chtliche%20paroxysmale&mode=name>.
 113. Wissenschaftliches Institut für Gesundheitsökonomie und Gesundheitsforschung (WIG) und InGef. Study protocol - Epidemiology and therapy of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in Germany. Stand: 15.05.2024. 2024.
 114. Bini R, D'Anna L, Valsecchi D, Mazzone S, Perrone V, Degli Esposti L. Real-World Evidence of the Disease Burden and Economic Impact of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria in Italy. *J Clin Med*. 2025;14(9). Epub 20250422.

115. Pedersen TH, Tjonnfjord E, Korkama ES, Vikman M, Ahmadi A, Overgaard UM, et al. The incidence of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria cell clones in the Nordic countries. *Ann Hematol.* 2025;104(8):4277-4283. Epub 20250709.
116. GKV-Spitzenverband. Die gesetzlichen Krankenkassen. Stand: 01.01.2024. 2024 [Zuletzt aktualisiert; abgerufen am 08.04.2024]; Abrufbar unter: https://www.gkv-spitzenverband.de/krankenversicherung/kv_grundprinzipien/alle_gesetzlichen_krankenkassen/alle_gesetzlichen_krankenkassen.jsp.
117. Ludwig M, Enders D, Basedow F, Walker J, Jacob J. Sampling strategy, characteristics and representativeness of the InGef research database. *Public Health.* 2022;206:57-62.
118. Statistisches Bundesamt (Destatis). Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung, Geschlecht, Altersjahre. Stand: 08.04.2024. 2024 [Zuletzt aktualisiert; abgerufen am 08.04.2024]; Abrufbar unter: <https://www-genesis.destatis.de/datenbank/online/table/12421-0002/table-toolbar>.
119. Andersohn F, Walker J. Characteristics and external validity of the German Health Risk Institute (HRI) Database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2016;25(1):106-109. Epub 20151103.
120. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). ICD-10-GM > Anwendung > Zweck. 2025 [Zuletzt aktualisiert unbekannt; abgerufen am 06.10.2025]; Abrufbar unter: <https://www.bfarm.de/DE/Kodiersysteme/Klassifikationen/ICD/ICD-10-GM/Anwendung/Zweck/artikel.html>.
121. Wissenschaftliches Institut für Gesundheitsökonomie und Gesundheitsforschung (WIG) und InGef. Results - Epidemiology and therapy of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in Germany. Stand: 27.02.2024. 2024.
122. Statistisches Bundesamt (Destatis). Bevölkerung: Deutschland, Stichtag, Altersjahre. Fortschreibung des Bevölkerungsstandes. Deutschland. Stand: 10.08.2023. 2023(10.08.2023).
123. Novartis Pharma GmbH. Berechnungen zu Abschnitt 3.2 des Moduls 3. 2025.
124. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Iptacopan (paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie) Vom 19. Dezember 2024. 2024.
125. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Iptacopan (paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie). 2024.
126. Swedish Orphan Biovitrum GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Pegcetacoplan (Aspaveli®) - Modul 3 A Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH) bei Erwachsenen, die nach Behandlung mit einem C5-Inhibitor für mindestens 3 Monate nach wie vor anämisch sind (Stand: 28.03.2022). 2022.
127. Swedish Orphan Biovitrum GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Pegcetacoplan (Aspaveli®) - Modul 3 B Nicht vorbehandelte erwachsene PNH-Patienten, die eine hämolytische Anämie haben (Stand: 31.05.2024). 2024.
128. Debureaux P-E, Cacace F, Silva BGP, Barone F, Calado RT, Sicre de Fontbrune F, et al. Hematological Response to Eculizumab in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria:

- Application of a Novel Classification to Identify Unmet Clinical Needs and Future Clinical Goals. *Blood*. 2019;134(Supplement_1):3517-3517.
129. Risitano AM, Marotta S, Ricci P, Marano L, Frieri C, Cacace F, et al. Anti-complement Treatment for Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Time for Proximal Complement Inhibition? A Position Paper From the SAAWP of the EBMT. *Front Immunol*. 2019;10:1157. Epub 20190614.
130. Novartis. CLNP023C12302: A randomized, multicenter, active-comparator controlled, open-label trial to evaluate efficacy and safety of oral, twice daily LNP023 in adult patients with PNH and residual anemia, despite treatment with an intravenous anti-C5 antibody. Clinical Study Report (Final analysis). Version 1.0. 2023.
131. Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE). Mitglieder und mitversicherte Familienangehörige der gesetzlichen Krankenversicherung am 1.7. eines Jahres (Anzahl). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht, Kassenart, Versichertengruppe. 2024 [Zuletzt aktualisiert 10.02.2025; abgerufen am 07.10.2025]; Abrufbar unter: https://www.gbe-bund.de/gbe/isgbe.information?p_uid=gast&p_aid=60037767&p_sprache=D&p_thema_id=3751&p_thema_id2=700&p_thema_id3=2700&p_thema_id4=2730.
132. Statistisches Bundesamt (Destatis). Bevölkerungsstand - Bevölkerung im 3. Quartal 2024 leicht gestiegen. 2025 [Zuletzt aktualisiert unbekannt; abgerufen am 10.06.2025]; Abrufbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/aktuell-quartale.html>.
133. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Pegcetacoplan (Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie, vorbehandelte Patienten) Vom 15. September 2022. 2022.
134. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Pegcetacoplan (neues Anwendungsgebiet: Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie, nicht vorbehandelte Patienten) Vom 22. November 2024. 2024.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind in den entsprechenden Abschnitten von Modul 3 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien/Therapieoptionen anzugeben. Dies schließt auch Angaben zur zulassungsüberschreitenden Anwendung von Arzneimitteln ein, sofern diese ausnahmsweise als zweckmäßige Vergleichstherapie oder Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt wurden.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 an, nach welchem Behandlungsmodus (zum Beispiel kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr** und die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen an. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, zum Beispiel 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, zum Beispiel 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, zum Beispiel maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr. Sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die Angaben zum Behandlungsmodus anhand geeigneter Quellen zu begründen. Die Behandlung ist in diesen Fällen grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen. Ausnahmen sind zu begründen.

Tabelle 3-20: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel					
Iptacopan	gesamte Zielpopulation	2 x täglich	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
<ul style="list-style-type: none"> • Subpopulation a) Erwachsene mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die eine Hämolyse mit einem oder mehreren klinischen Symptomen haben: Eculizumab oder Ravulizumab • Subpopulation b) Erwachsene mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die nach Behandlung mit Eculizumab oder Ravulizumab für mindestens 3 Monate nach wie vor anämisch sind mit klinisch relevanter extravasaler Hämolyse: Pegcetacoplan • Subpopulation c) Erwachsene mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die nach Behandlung mit Eculizumab oder Ravulizumab für mindestens 3 Monate nach wie vor anämisch sind und bei denen keine klinisch relevante extravasale Hämolyse vorliegt: Eculizumab oder Ravulizumab 					
Eculizumab ¹	Subpopulationen a) und c)	14 ± 2 Tage	22,8 – 30,4	1	22,8 – 30,4
Ravulizumab ²	Subpopulationen a) und c)	alle 8 Wochen	6,5	1	6,5
Pegcetacoplan	Subpopulation b)	zweimal wöchentlich (Tag 1 und 4 je Behandlungswoche) lebenslang	104,3	1	104,3
<p>Wenn eine Behandlung länger als ein Jahr, aber nicht dauerhaft durchgeführt werden muss und sich die Behandlung zwischen den Jahren unterscheidet, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Angaben dann pro Patient sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer zu jeder Patientengruppe erfolgen.</p> <p>¹ Berücksichtigt wird nur die Erhaltungsphase. Die Induktionsphase (600 mg als intravenöse Infusion einmal wöchentlich in den ersten 4 Wochen) wurde nicht berücksichtigt, da es sich bei der PNH um eine chronische Erkrankung handelt, die eine kontinuierliche Gabe bedingt.</p> <p>² Berücksichtigt wird nur die Erhaltungsdosis (3300 mg alle 8 Wochen, 2 Wochen nach der Initialdosis). Die initiale Induktion (2700 mg als intravenöse Infusion) wurde nicht berücksichtigt, da es sich bei der PNH um eine chronische Erkrankung handelt, die eine kontinuierliche Gabe bedingt.</p>					

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-20 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Tabelle 3-20 beschreibt die Behandlungsmodi des zu bewertenden Arzneimittels Iptacopan sowie der zweckmäßigen Vergleichstherapien Eculizumab, Ravulizumab und Pegcetacoplan. Die entsprechenden Angaben wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen [1-5].

Initiale Induktionsschemata bleiben in Übereinstimmung mit dem Vorgehen des G-BA in vergleichbaren Verfahren unberücksichtigt [6], da es sich bei der PNH um eine chronische Erkrankung handelt. Diese bedarf einer kontinuierlichen Therapie, und in der Regel ist nach einer initialen Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich [6].

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-4 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (zum Beispiel mg) gemäß der in der Fachinformation empfohlenen Dosis, falls erforderlich als Spanne, an. Wenn sich der Fachinformation keine Angaben zum Verbrauch entnehmen lassen oder sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die gewählten Angaben anhand einer geeigneten Quelle zu begründen. Berücksichtigen Sie auch gegebenenfalls entstehenden Verwurf (unvermeidbarer Verwurf pro Gabe; Verwurf infolge einer begrenzten Behandlungsdauer). Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-21: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Iptacopan	gesamte Zielpopulation	365	400 mg (\cong 2 x 200 mg)	146.000 mg (\cong 365 x 2 x 200 mg)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<ul style="list-style-type: none"> Subpopulation a) Erwachsene mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die eine Hämolyse mit einem oder mehreren klinischen Symptomen haben: Eculizumab oder Ravulizumab Subpopulation b) Erwachsene mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die nach Behandlung mit Eculizumab oder Ravulizumab für mindestens 3 Monate nach wie vor anämisch sind mit klinisch relevanter extravasaler Hämolyse: Pegcetacoplan Subpopulation c) Erwachsene mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die nach Behandlung mit Eculizumab oder Ravulizumab für mindestens 3 Monate nach wie vor anämisch sind 				

und bei denen keine klinisch relevante extravasale Hämolyse vorliegt: Eculizumab oder Ravulizumab				
Eculizumab	Subpopulationen a) und c)	22,8 – 30,4	900 mg (\cong 3 x 300 mg)	20.520 – 27.360 mg (\cong 22,8 – 30,4 x 3 x 300 mg)
Ravulizumab	Subpopulationen a) und c)	6,5	3.300 mg (\cong 3 x 1.100 mg)	21.450 mg (\cong 6,5 x 3 x 1.100 mg)
Pegcetacoplan	Subpopulation b)	104,3	1.080 mg (\cong 1 x 1.080 mg)	112.644 mg (\cong 104,3 x 1.080 mg)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-21 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie gegebenenfalls Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (zum Beispiel IU, Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patienten basieren auf den Dosierungsangaben in der jeweiligen Fachinformation [1-5] der betrachteten Arzneimittel und der prognostizierten Behandlungstage pro Jahr und Patient (Tabelle 3-20). Es werden dabei nur die Dosierungen des Regelfalls zugrunde gelegt. Der Jahresverbrauch pro Patient wird in Milligramm (mg) und Anzahl an Einheiten der jeweiligen Darreichungsform angegeben. Weiterhin werden für die Berechnung der Dosierung in Abhängigkeit des Körpergewichts die durchschnittlichen Körpermaße aus der Erhebung des Statistischen Bundesamtes Destatis „Gesundheitszustand und -relevantes Verhalten – Körpermaße der Bevölkerung nach Altersgruppen (2021)“ zugrunde gelegt (durchschnittliches Körpergewicht in Kilogramm: 77,7 kg) [7].

Iptacopan

Gemäß Fachinformation beträgt die empfohlene Dosis 200 mg, die zweimal täglich oral eingenommen wird [1]. Somit erhalten die Patienten täglich 400 mg, was bei 365 Behandlungstagen pro Patient zu einem Jahresdurchschnittsverbrauch von 146.000 mg (\cong 365 Anwendungen/Jahr x 2 Hartkapseln à 200 mg) bzw. 730 Hartkapseln führt.

Eculizumab

Eculizumab liegt als Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung vor. Eine Durchstechflasche enthält dabei 300 mg Eculizumab. Die empfohlene Dosis von Eculizumab in der Erhaltungsphase beträgt gemäß Fachinformation 900 mg als intravenöse Infusion alle 14 ± 2 Tage [2, 3]. Hochgerechnet auf ein Jahr ergibt sich somit pro Patient ein durchschnittlicher Verbrauch von 20.520 – 27.360 mg (\cong 22,8 – 30,4 Anwendungen/Jahr x 3 Durchstechflaschen à 300 mg) bzw. 68,4 – 91,2 Durchstechflaschen.

Ravulizumab

Ravulizumab liegt als Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung als Durchstechflasche mit je 300 mg oder 1.100 mg Ravulizumab vor. Die dem Patienten verabreichten Dosen

basieren auf seinem Körpergewicht. Für das durchschnittliche Körpergewicht (77,7 kg) sind gemäß der Fachinformation 3.300 mg Ravulizumab als Erhaltungsdosis empfohlen. Die Erhaltungsdosen müssen jeweils im Abstand von 8 Wochen verabreicht werden. Das Dosierungsschema darf in Einzelfällen um ± 7 Tage vom planmäßigen Infusionstag abweichen. Die darauffolgende Dosis sollte jedoch gemäß dem ursprünglichen Schema verabreicht werden [4]. Hochgerechnet auf ein Jahr ergibt sich somit pro Patient ein durchschnittlicher Verbrauch von 21.450 mg ($\cong 6,5$ Anwendungen/Jahr x 3 Durchstechflaschen à 1.100 mg) bzw. 19,5 Durchstechflaschen der Konzentration 1.100 mg/11 ml.

Pegcetacoplan

Pegcetacoplan liegt als Infusionslösung vor. Jede Durchstechflasche enthält 1.080 mg Pegcetacoplan. Pegcetacoplan wird zweimal wöchentlich (an Tag 1 und Tag 4 jeder Behandlungswoche) als subkutane Infusion von 1.080 mg verabreicht. Da es sich bei der PNH um eine chronische Erkrankung handelt, wird empfohlen, die Behandlung mit Pegcetacoplan lebenslang fortzusetzen [5]. Hochgerechnet auf ein Jahr ergibt sich somit pro Patient ein durchschnittlicher Verbrauch von 112.644 mg ($\cong 104,3$ Anwendungen/Jahr x 1 Durchstechflasche à 1.080 mg) bzw. 104,3 Durchstechflaschen.

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-22 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Bei Festbeträgen mit generischem Wettbewerb sind zusätzlich zum Apothekenrabatt nach § 130 SGB V Herstellerrabatte nach § 130a SGB V abzuziehen, die auf Basis der Festbeträge berechnet wurden. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-22: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige	Kosten pro Packung (zum Beispiel Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
--	--	---

Vergleichstherapie)	Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	
Zu bewertendes Arzneimittel		
Iptacopan	93.519,58 € Packung mit 3 x 56 Hartkapseln à 200 mg PZN: 19176397	88.177,48 € [1,77 € ¹ ; 5340,33 € ²]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
<ul style="list-style-type: none"> • Subpopulation a) Erwachsene mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die eine Hämolyse mit einem oder mehreren klinischen Symptomen haben: Eculizumab oder Ravulizumab • Subpopulation b) Erwachsene mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die nach Behandlung mit Eculizumab oder Ravulizumab für mindestens 3 Monate nach wie vor anämisch sind mit klinisch relevanter extravasaler Hämolyse: Pegcetacoplan • Subpopulation c) Erwachsene mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die nach Behandlung mit Eculizumab oder Ravulizumab für mindestens 3 Monate nach wie vor anämisch sind und bei denen keine klinisch relevante extravasale Hämolyse vorliegt: Eculizumab oder Ravulizumab 		
Eculizumab	5.586,75 € Durchstechflasche mit 300 mg PZN: 18447210	5.266,51 € [1,77 € ¹ ; 318,47 € ²]
Ravulizumab	16.418,81 € Durchstechflasche mit 1.100 mg PZN: 16842149	15.479,95 € [1,77 € ¹ ; 937,09 € ²]
Pegcetacoplan	29.481,74 € Mehrfachpackung mit 8 Durchstechflaschen à 1.080 mg PZN: 17857377	27.796,86 € [1,77 € ¹ ; 1683,11 € ²]
Stand Lauer-Taxe: 01.10.2025 ¹ : Rabatt nach § 130 Abs. 1a Satz 2 SGB V. ² : Rabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V PZN: Pharmazentralnummer		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-22 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben in Tabelle 3-22 zeigen die derzeit aktuellen Apothekenabgabepreise gemäß Lauer-Taxe mit Stand vom 01.10.2025. Parallel- und Re-Importe wurden hierbei nicht berücksichtigt.

Folgende gesetzlich vorgeschriebene Rabatte wurden zur Ermittlung der tatsächlichen Kosten vom jeweiligen Apothekenverkaufspreis (AVP) abgezogen:

- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 und 1a SGB V,
- Preismoratoriumsrabatt nach § 130a Abs. 3a SGB V,
- Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1a SGB V.

Bei Iptacopan, Ravulizumab und Pegcetacoplan stehen mehrere Packungsgrößen zur Verfügung. Da die PNH eine kontinuierliche Therapie bedingt, wird für die weitere Erhebung der Jahrestherapiekosten die Packung mit dem günstigsten Preis, bzw. die zweckmäßigste Packung nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte gewählt. Dies entspricht in allen Fällen den Mehrfachpackungen (Iptacopan, Pegcetacoplan) bzw. höheren Volumina (Ravulizumab).

Für das **zu bewertende Arzneimittel Iptacopan** beträgt der Apothekenabgabepreis gemäß Lauer-Taxe mit Stand vom 01.10.2025 93.519,58 € für 168 Hartkapseln. Die Kosten nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte verstehen sich abzüglich der nach §§ 130, 130a SGB V zu gewährenden Rabatte. Diese umfassen den gesetzlichen Apothekenrabatt in Höhe von 1,77 € sowie den gesetzlichen Herstellerrabatt. Nach Abzug der Rabatte ergeben sich Kosten in Höhe von 88.177,48 € für 168 Hartkapseln.

Die Ermittlung der Kosten der **zweckmäßigen Vergleichstherapien Eculizumab, Ravulizumab und Pegcetacoplan** erfolgte analog zum bei Iptacopan beschriebenen Vorgehen.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Sofern bei der Anwendung der jeweiligen Therapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen entstehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen darzustellen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Gemäß Fachinformation lediglich empfohlene Leistungen sind nicht als notwendige Leistungen anzusehen. Ist eine zweckmäßige Vergleichstherapie definiert, so sind ausschließlich diejenigen Leistungen zu berücksichtigen, die sich zwischen der zu bewertenden Therapie und der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheiden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-23 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie. Fügen Sie für jede Therapie, jede Population beziehungsweise Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie Ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-23: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Iptacopan	gesamte Zielpopulation	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<ul style="list-style-type: none"> • Subpopulation a) Erwachsene mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die eine Hämolyse mit einem oder mehreren klinischen Symptomen haben: Eculizumab oder Ravulizumab • Subpopulation b) Erwachsene mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die nach Behandlung mit Eculizumab oder Ravulizumab für mindestens 3 Monate nach wie vor anämisch sind mit klinisch relevanter extravasaler Hämolyse: Pegcetacoplan • Subpopulation c) Erwachsene mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die nach Behandlung mit Eculizumab oder Ravulizumab für mindestens 3 Monate nach wie vor anämisch sind und bei denen keine klinisch relevante extravasale Hämolyse vorliegt: Eculizumab oder Ravulizumab 				
Eculizumab	Subpopulationen a) und c)	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	einmal je Behandlung	22,8 – 30,4
Ravulizumab	Subpopulationen a) und c)	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	einmal je Behandlung	6,5
Pegcetacoplan	Subpopulation b)	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-23 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Entsprechend den Vorgaben des G-BA sind zusätzlich notwendige GKV-Leistungen nur bei Vorliegen folgender Voraussetzungen anzusetzen:

- Bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestehen entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformationen regelhafte Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlungen oder der Verordnung sonstiger Leistungen.
- Die berücksichtigten Kosten müssen mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar im Zusammenhang stehen. Ärztliche Behandlungskosten, für Routineuntersuchungen anfallende Kosten sowie ärztliche Honorarleistungen werden nicht abgebildet.

Unter Berücksichtigung der in den Fachinformationen [1-5] gelisteten Therapien ergeben sich grundsätzlich zusätzliche GKV-Leistungen, die zu Lasten der GKV abgerechnet werden könnten. Wie bei anderen Verfahren zuvor sowie in seinen Tragenden Gründen zu Ravulizumab [6] und Pegcetacoplan [8, 9] hat der G-BA die von den Herstellern ausgewiesenen Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen (z. B. Impfungen) nicht angerechnet, weil er nur die direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehenden Kosten berücksichtigt. Daher werden keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen aufgeführt.

Als sonstige GKV-Leistungen fallen Zuschläge für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern an. Diese Zuschläge belaufen sich entsprechend der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern auf maximal 100 € pro applikationsfertiger Einheit [10].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-24 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-6 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS-Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-24: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	100 €

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-24 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Gemäß der Hilfstaxe wird ein Zuschlag von maximal 100 € pro applikationsfertiger Einheit für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern als sonstige GKV-Leistung verrechnet [10].

Geben Sie in Tabelle 3-25 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-23 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-24 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population beziehungsweise Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-25: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Iptacopan	gesamte Zielpopulation	nicht zutreffend	nicht zutreffend
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
<ul style="list-style-type: none"> • Subpopulation a) Erwachsene mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die eine Hämolyse mit einem oder mehreren klinischen Symptomen haben: Eculizumab oder Ravulizumab • Subpopulation b) Erwachsene mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die nach Behandlung mit Eculizumab oder Ravulizumab für mindestens 3 Monate nach wie vor anämisch sind mit klinisch relevanter extravasaler Hämolyse: Pegcetacoplan • Subpopulation c) Erwachsene mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die nach Behandlung mit Eculizumab oder Ravulizumab für mindestens 3 Monate nach wie vor anämisch sind und bei denen keine klinisch relevante extravasale Hämolyse vorliegt: Eculizumab oder Ravulizumab 			
Eculizumab	Subpopulationen a) und c)	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	2.280 – 3.040 €
Ravulizumab	Subpopulationen a) und c)	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	650 €
Pegcetacoplan	Subpopulation b)	nicht zutreffend	nicht zutreffend

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-26 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie. Weisen Sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit, variierende Behandlungsdauern sowie variierende Verbräuche pro Gabe sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-26: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Iptacopan	gesamte Zielpopulation	383.152,15 €	Nicht zutreffend.	Nicht zutreffend.	383.152,15 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
<ul style="list-style-type: none"> • Subpopulation a) Erwachsene mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die eine Hämolyse mit einem oder mehreren klinischen Symptomen haben: Eculizumab oder Ravulizumab • Subpopulation b) Erwachsene mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die nach Behandlung mit Eculizumab oder Ravulizumab für mindestens 3 Monate nach wie vor anämisch sind mit klinisch relevanter extravasaler Hämolyse: Pegcetacoplan • Subpopulation c) Erwachsene mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die nach Behandlung mit Eculizumab oder Ravulizumab für mindestens 3 Monate nach wie vor anämisch sind und bei denen keine klinisch relevante extravasale Hämolyse vorliegt: Eculizumab oder Ravulizumab 					
Eculizumab	Subpopulationen a) und c)	360.229,28 € – 480.305,71 €	Nicht zutreffend.	2.280 – 3.040 €	362.509,28 € – 483.345,71 €
Ravulizumab	Subpopulationen a) und c)	301.859,03 €	Nicht zutreffend.	650 €	302.509,03 €
Pegcetacoplan	Subpopulation b)	362.401,56 €	Nicht zutreffend.	Nicht zutreffend.	362.401,56 €

Die Herleitung der Jahrestherapiekosten ist in einer Excel-Datei dokumentiert [11].

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Iptacopan wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die eine hämolytische Anämie aufweisen [1].

Versorgungssituation und -anteile

Zur Behandlung der PNH stehen derzeit die terminalen Komplementinhibitoren Ravulizumab, Eculizumab und C301 zur Verfügung [2, 4, 12]. Der Faktor-D-Inhibitor Danicopan kann als Zusatztherapie zu Ravulizumab oder Eculizumab zur Behandlung erwachsener Patienten mit PNH, die eine residuale hämolytische Anämie aufweisen, angewandt werden [13]. Des Weiteren ist der proximale Komplementinhibitor Pegcetacoplan als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die eine hämolytische Anämie haben, zugelassen [5].

Zwar hat sich die Überlebensdauer von PNH-Patienten mit Einführung der terminalen Komplementinhibition im Jahr 2007 deutlich verbessert und entspricht der Überlebenszeit gesunder Kontrollen [14], dennoch treten auch unter der Behandlung mit einem Anti-C5-Antikörper bei einem Teil der Patienten mit PNH weiterhin nicht unerhebliche Komplikationen bzw. eine hohe Symptombelastung auf, wie eine ausgeprägte und andauernde Fatigue-Symptomatik, Dyspnoe und Kopfschmerzen [14-19]. Viele Patienten mit PNH leiden trotz Behandlung mit einem Anti-C5-Antikörper weiterhin unter einer Anämie und bleiben transfusionsabhängig [20].

Trotz Zulassung des proximalen Komplementinhibitors Pegcetacoplan besteht in der Indikation PNH nach wie vor ein therapeutischer Bedarf, da Probleme wie Durchbruchhämolysen [21] oder die Notwendigkeit einer sehr strikten Einhaltung invasiver Dosierungsschemata durch bestehende Therapieoptionen [2, 4, 5] noch nicht gelöst sind.

Im Gegensatz zu den bestehenden Therapieoptionen erfolgt die Applikation von Iptacopan oral, sodass eine Selbstadministration möglich ist. Es ist anzunehmen, dass durch die nicht-invasive Applikationsform andere Therapien des Anwendungsgebiets durch Iptacopan ersetzt werden. Die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation von Iptacopan, d. h. erwachsene Patienten mit PNH, die eine hämolytische Anämie aufweisen, beträgt gemäß Abschnitt 3.2.4 ca. 345 bis 1.106 Patienten.

Kontraindikationen

In der Fachinformation werden folgende Kontraindikationen gegen eine Therapie mit Iptacopan angegeben [1]:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Patienten, die aktuell nicht gegen *Neisseria meningitidis* und *Streptococcus pneumoniae* geimpft sind, es sei denn, das Risiko einer Verzögerung der Behandlung mit Iptacopan

überwiegt das Risiko einer Infektion durch diese bekapselten Bakterien (siehe Abschnitt 4.4).

- Patienten mit einer nicht abgeklungenen Infektion bei Behandlungsbeginn durch bekapselte Bakterien, einschließlich *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* oder *Haemophilus influenzae* Typ B.

Es wird davon ausgegangen, dass nur sehr wenige Patienten aufgrund dieser Einschränkungen keine Therapie mit Iptacopan erhalten werden. Daher ist aufgrund von Kontraindikationen keine Einschränkung der Versorgungsanteile zu erwarten.

Versorgungsbereich

Die Versorgung der PNH erfolgt in der Regel ambulant [5, 22]. Iptacopan wird täglich oral eingenommen [1]. Aufgrund der oralen Darreichungsform von Iptacopan und der typischerweise ambulanten Versorgung der PNH ist davon auszugehen, dass eine Therapie mit Iptacopan ebenfalls überwiegend im ambulanten Bereich erfolgen wird.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Aufgrund der Verfügbarkeit weiterer Therapieoptionen ist davon auszugehen, dass nur ein Teil der Patienten in der Zielpopulation mit Iptacopan behandelt wird. Somit ist in der Versorgungsrealität nicht davon auszugehen, dass die in Abschnitt 3.3.5 berechneten Jahrestherapiekosten für die gesamte Zielpopulation anfallen werden.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und gegebenenfalls zu diskutieren. Neben Fachinformationen sind vorrangig evidenzbasierte Leitlinien beziehungsweise diesen zugrunde liegende Studien geeignete Quellen. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Es wurde keine systematische bibliografische Literaturrecherche für die Informationsbeschaffung für diesen Abschnitt durchgeführt.

Die Angaben zu Behandlungsdauer, Therapiemodalitäten und zusätzlich notwendigen Leistungen wurden den Fachinformationen des zu bewertenden Arzneimittels Iptacopan sowie der zweckmäßigen Vergleichstherapien (Eculizumab, Ravulizumab, Pegcetacoplan) entnommen [1-5]. Bei der Entscheidung, ob zusätzlich notwendige GKV-Leistungen im Rahmen der standardisierten Kostenrechnung einzubeziehen sind, wurde sich an früheren Beschlüssen des G-BA orientiert [6, 8, 9].

Die Kosten für Arzneimittel auf Basis der Apothekenabgabepreise entstammen den aktuellen Angaben in der Lauer-Taxe mit dem Informationsstand 01.10.2025.

Definitionen der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte entsprechen den aktuellen Angaben im SGB V.

Die Kostenangaben für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen wurden der Anlage 3 zur Hilfstaxe entnommen [10].

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Fabhalta 200 mg Hartkapseln (Stand: 03/2025). 2025.
2. Alexion Europe SAS. Fachinformation für Soliris 300mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand 07/2025). 2025.
3. Amgen Technology (Ireland) UC. Fachinformation für BEKEMV® 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand 10/2025). 2025.
4. Alexion Europe SAS. Fachinformation für ULTOMIRIS (Stand 08/2025). 2025.
5. Swedish Orphan Biovitrum AB (publ). Fachinformation ASPAVELI 1.080 mg Infusionslösung (Stand 05/2025). 2025.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie

- (AM–RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ravulizumab Vom 6. Februar 2020. 2020.
7. Statistisches Bundesamt (Destatis). Gesundheitszustand und -relevantes Verhalten – Körpermaße der Bevölkerung nach Altersgruppen (2021). 2025 [Zuletzt aktualisiert 08.08.2025; abgerufen am 06.10.2025]; Abrufbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/koerpermasse-insgesamt.html>.
 8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Pegcetacoplan (Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie, vorbehandelte Patienten) Vom 15. September 2022. 2022.
 9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Pegcetacoplan (neues Anwendungsgebiet: Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie, nicht vorbehandelte Patienten) Vom 22. November 2024. 2024.
 10. GKV-Spitzenverband (GKV-SV). Rechtlich unverbindliche Lesefassung Anlage 3 zur Hilfstaxe idF 37. Ergänzungsverinbarung, gültig ab 01.06.2025. 2025.
 11. Novartis Pharma GmbH. Berechnung der Jahrestherapiekosten. 2025.
 12. Roche Registration GmbH. Fachinformation für Piasky® 340 mg Injektions-/Infusionslösung (Stand 04/2025). 2025.
 13. Alexion Europe SAS. Fachinformation für Voydeya Filmtabletten (Stand 01/2025). 2025.
 14. Schrezenmeier H, Roth A, Araten DJ, Kanakura Y, Larratt L, Shammo JM, et al. Baseline clinical characteristics and disease burdens in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH): updated analysis from the International PNH Registry. *Ann Hematol.* 2020;99(7):1505-1514. Epub 20200510.
 15. Kelly R, Richards S, Hillmen P, Hill A. The pathophysiology of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and treatment with eculizumab. *Ther Clin Risk Manag.* 2009;5:911-921.
 16. Hill A, Rother RP, Arnold L, Kelly R, Cullen MJ, Richards SJ, et al. Eculizumab prevents intravascular hemolysis in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and unmasks low-level extravascular hemolysis occurring through C3 opsonization. *Haematologica.* 2010;95(4):567-573. Epub 20100209.
 17. Hillmen P, Elebute M, Kelly R, Urbano-Ispizua A, Hill A, Rother RP, et al. Long-term effect of the complement inhibitor eculizumab on kidney function in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Am J Hematol.* 2010;85(8):553-559.
 18. Jang JH, Kim JS, Yoon SS, Lee JH, Kim YK, Jo DY, et al. Predictive Factors of Mortality in Population of Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH): Results from a Korean PNH Registry. *J Korean Med Sci.* 2016;31(2):214-221. Epub 20160126.
 19. Schrezenmeier H, Muus P, Socie G, Szer J, Urbano-Ispizua A, Maciejewski JP, et al. Baseline characteristics and disease burdens in patients in the International Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Registry. *Haematologica.* 2014;99(5):922-929. Epub 20140131.

20. Debureaux PE, Kulasekararaj AG, Cacace F, Silva BGP, Calado RT, Barone F, et al. Categorizing hematological response to eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a multicenter real-life study. *Bone Marrow Transplant.* 2021;56(10):2600-2602. Epub 20210705.
21. Peffault de Latour R, Griffin M, Kelly RJ, Szer J, de Castro C, Horneff R, et al. Hemolysis events in the phase 3 PEGASUS study of pegcetacoplan in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood Adv.* 2024;8(11):2718-2725.
22. Aplastische Anämie & PNH e.V. Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie (PNH). 2025 [Zuletzt aktualisiert unbekannt; abgerufen am 06.10.2025]; Abrufbar unter: <https://aa-pnh.org/erkrankungen/pnh/#pnhtherapie>.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Angaben sind der Fachinformation von Iptacopan (Fabhalta®) entnommen (Stand: 03/2025) [1].

Anforderungen an die Diagnostik

Patienten mit PNH, die Iptacopan erhalten, sollten regelmäßig auf Anzeichen und Symptome einer Hämolyse kontrolliert werden, einschließlich der Messung des Laktatdehydrogenase (LDH)-Spiegels.

Anforderungen an die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals

Patienten sollten durch medizinisches Fachpersonal auf die Wichtigkeit der Einhaltung des Dosierungsschemas hingewiesen werden. Bei Patienten mit PNH ist die Adhärenz wichtig, um das Risiko einer Hämolyse zu minimieren.

Alle Ärzte, die beabsichtigen FABHALTA zu verschreiben, müssen sicherstellen, dass sie das Schulungsmaterial für Ärzte erhalten haben und damit vertraut sind. Ärzte müssen den Nutzen und die Risiken der FABHALTA-Therapie mit den Patienten besprechen und ihnen das Informationspaket für Patienten aushändigen. Die Patienten sind anzuweisen, unverzüglich ärztliche Hilfe in Anspruch zu nehmen, wenn sie Anzeichen oder Symptome einer schwerwiegenden Infektion oder einer schwerwiegenden Hämolyse (Patienten mit PNH) nach dem Absetzen der Behandlung bemerken.

Anforderungen and die Infrastruktur, Lagerung und Entsorgung

Die Dauer der Haltbarkeit von Iptacopan beträgt 3 Jahre.

Darreichungsform ist eine blassgelbe, undurchsichtige Hartkapsel der Größe 0 (21,2 bis 22,2 mm) mit „LNP200“ auf dem Unterteil und „NVR“ auf dem Oberteil, die weißes oder fast weißes bis schwach purpurrosa Pulver enthält. Jede Kapsel enthält Iptacopanhydrochlorid-Monohydrat entsprechend 200 mg Iptacopan.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

FABHALTA wird in PVC/PE/PVDC-Blisterpackungen mit einer Aluminium-Deckfolie geliefert.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Anforderungen an die Behandlungsdauer, Dosierung und Art der Anwendung

Anforderungen vor Behandlungsbeginn

Die Anwendung von Komplementinhibitoren wie Iptacopan kann die Patienten für schwerwiegende, lebensbedrohliche oder tödliche Infektionen durch bekapselte Bakterien prädisponieren. Zur Verminderung des Infektionsrisikos müssen alle Patienten gegen bekapselte Bakterien, einschließlich *Neisseria meningitidis* und *Streptococcus pneumoniae*, geimpft werden. Es wird empfohlen, Patienten gegen *Haemophilus influenzae* Typ B zu impfen, sofern ein Impfstoff verfügbar ist. Das medizinische Fachpersonal sollte sich an den örtlichen Impfempfehlungen orientieren.

Impfstoffe sollten mindestens 2 Wochen vor der Einnahme der ersten Dosis von Iptacopan verabreicht werden. Falls die Behandlung vor der Impfung eingeleitet werden muss, sollten die Patienten schnellstmöglich geimpft werden und bis dahin eine Antibiotikaprophylaxe erhalten, die bis 2 Wochen nach der Impfung verabreicht wird.

Falls nötig, können die Patienten in Übereinstimmung mit den örtlichen Impfempfehlungen eine Wiederholungsimpfung erhalten.

Das Risiko einer schwerwiegenden Infektion kann durch eine Impfung vermindert, jedoch nicht ausgeschlossen werden. Schwerwiegende Infektionen können schnell lebensbedrohlich werden oder tödlich verlaufen, wenn sie nicht frühzeitig erkannt und behandelt werden. Die Patienten sind über die frühen Anzeichen und Symptome einer schwerwiegenden Infektion zu informieren und entsprechend zu überwachen. Bei Verdacht auf eine Infektion sollten die Patienten unverzüglich untersucht und behandelt werden. Während der Behandlung einer schwerwiegenden Infektion kann die Anwendung von Iptacopan nach einer Nutzen-Risiko-Abwägung in Betracht gezogen werden.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen. Dieses Arzneimittel kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 200 mg, die zweimal täglich oral eingenommen wird.

Patienten sollten durch medizinisches Fachpersonal auf die Wichtigkeit der Einhaltung des Dosierungsschemas hingewiesen werden. Bei Patienten mit PNH ist die Adhärenz wichtig, um das Risiko einer Hämolyse zu minimieren.

Wenn eine oder mehrere Einnahmen ausgelassen wurden, sollte der Patient angewiesen werden, so schnell wie möglich eine Dosis einzunehmen (auch wenn die nächste geplante Einnahme unmittelbar bevorsteht) und dann mit dem bekannten Dosierungsschema zur üblichen Zeit fortfahren. Patienten mit PNH, die mehrere aufeinanderfolgende Dosen versäumt haben, sollten auf mögliche Anzeichen und Symptome einer Hämolyse überwacht werden.

PNH ist eine Erkrankung, die eine langfristige Behandlung erfordert. Ein Absetzen dieses Arzneimittels wird nicht empfohlen, außer bei entsprechender klinischer Indikation.

Um das potenzielle Risiko einer Hämolyse bei abruptem Behandlungsabbruch zu reduzieren sollte bei Patienten, die von Eculizumab zu Iptacopan wechseln, die Behandlung mit Iptacopan nicht später als 1 Woche nach der letzten Eculizumab-Dosis eingeleitet werden. Bei Patienten, die von Ravulizumab zu Iptacopan wechseln, sollte die Behandlung mit Iptacopan nicht später als 6 Wochen nach der letzten Ravulizumab-Dosis eingeleitet werden. Wechsel von anderen Komplementinhibitoren als Eculizumab und Ravulizumab wurden nicht untersucht.

Überdosierung

In klinischen Studien nahmen wenige Patienten bis zu 800 mg Iptacopan täglich ein und haben dies gut vertragen. Bei gesunden Freiwilligen betrug die höchste Dosis 1.200 mg, verabreicht als Einzeldosis, und diese wurde gut vertragen.

Bei Verdacht auf eine Überdosierung sind allgemeine unterstützende Maßnahmen und eine symptomatische Behandlung einzuleiten.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Patienten, die aktuell nicht gegen *Neisseria meningitidis* und *Streptococcus pneumoniae* geimpft sind, es sei denn, das Risiko einer Verzögerung der Behandlung mit Iptacopan überwiegt das Risiko einer Infektion durch diese bekapselten Bakterien. Patienten mit einer nicht abgeklungenen Infektion bei Behandlungsbeginn durch bekapselte Bakterien, einschließlich *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* oder *Haemophilus influenzae* Typ B.

Besondere Patientengruppen sowie kurz- oder langfristige Überwachungs- und Vorsichtsmaßnahmen

Ältere Patienten

Bei Patienten ab 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter (eGFR zwischen 60 und < 90 ml/min) oder mittelschwerer (eGFR zwischen 30 und < 60 ml/min) Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Derzeit liegen keine Daten von Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder Dialysepflicht vor, sodass keine Dosierungsempfehlungen gegeben werden können.

Leberfunktionsstörung

Die Anwendung von Iptacopan wird nicht empfohlen bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C). Bei Patienten mit leichter (Child-Pugh-Klasse A) oder mittelschwerer (Child-Pugh-Klasse B) Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Iptacopan bei Kindern und Jugendlichen im Alter von unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Iptacopan bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität bei Expositionen zwischen dem 2- und 8-Fachen der empfohlenen Höchstdosis für den Menschen (*maximum recommended human dose* [MRHD]).

Eine PNH in der Schwangerschaft ist sowohl mit negativen Auswirkungen für die Mutter, einschließlich einer Verschlimmerung von Zytopenien, thrombotischer Ereignisse, Infektionen, Blutungen, Fehlgeburten und erhöhter mütterlicher Sterblichkeit, als auch für den Fetus, einschließlich Tod des Fetus und Frühgeburt, assoziiert.

Bei schwangeren Frauen oder Frauen, die planen, schwanger zu werden, darf, sofern notwendig, die Anwendung von Iptacopan nur nach einer sorgfältigen Nutzen-Risiko-Abwägung in Betracht gezogen werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Iptacopan in die Muttermilch übergeht. Es liegen keine Daten zu den Auswirkungen von Iptacopan auf das gestillte Neugeborene/Kind oder auf die Milchbildung vor.

Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit FABHALTA verzichtet werden soll/die Behandlung mit FABHALTA zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Es liegen keine Daten zu den Auswirkungen von Iptacopan auf die Fertilität beim Menschen vor. Die vorliegenden präklinischen Daten deuten nicht darauf hin, dass eine Behandlung mit Iptacopan Auswirkungen auf die Fertilität hat.

Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln

Gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln

Die gleichzeitige Anwendung von Iptacopan mit starken Induktoren von CYP2C8, UGT1A1, PgP, BCRP und OATP1B1/3 wurde nicht klinisch untersucht. Daher wird die gleichzeitige Anwendung wegen der Möglichkeit einer verringerten Wirksamkeit von Iptacopan nicht empfohlen. Falls kein alternatives Begleitarzneimittel gefunden werden kann, sollten Patienten mit PNH auf mögliche Anzeichen und Symptome einer Hämolyse überwacht werden.

Auswirkungen von anderen Arzneimitteln auf Iptacopan

Starke Induktoren von CYP2C8, UGT1A1, PgP, BCRP und OATP1B1/3

Obwohl die gleichzeitige Verabreichung von Iptacopan mit starken Induktoren von CYP2C8, UGT1A1, PgP, BCRP und OATP1B1/3, wie Rifampicin, nicht klinisch untersucht wurde, wird die gleichzeitige Anwendung mit Iptacopan wegen einer möglichen verminderten Wirksamkeit von Iptacopan nicht empfohlen.

Auswirkungen von Iptacopan auf andere Arzneimittel

CYP3A4-Substrate

In vitro-Daten zeigten, dass Iptacopan das Potenzial zur Induktion von CYP3A4 hat und die Exposition empfindlicher CYP3A4-Substrate verringern kann. Die gleichzeitige Anwendung von Iptacopan und empfindlichen CYP3A4-Substraten wurde nicht klinisch untersucht. Vorsicht ist geboten, wenn die gleichzeitige Anwendung von Iptacopan mit empfindlichen CYP3A4-Substraten erforderlich ist, insbesondere bei solchen mit geringer therapeutischer Breite (z. B. Carbamazepin, Ciclosporin, Ergotamin, Fentanyl, Pimozid, Chinidin, Sirolimus, Tacrolimus).

CYP2C8-Substrate

In vitro-Daten zeigten, dass Iptacopan das Potenzial für eine zeitabhängige Hemmung von CYP2C8 hat und die Exposition empfindlicher CYP2C8-Substrate, wie Repaglinid, Dasabuvir oder Paclitaxel, erhöhen kann. Die gleichzeitige Anwendung von Iptacopan und empfindlichen CYP2C8-Substraten wurde nicht klinisch untersucht. Vorsicht ist geboten, wenn die gleichzeitige Anwendung von Iptacopan mit empfindlichen CYP2C8-Substraten erforderlich ist.

Nebenwirkungen

Die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen bei erwachsenen Patienten mit PNH waren Infektion der oberen Atemwege (18,9 %), Kopfschmerzen (18,3 %) und Diarrhö (11,0 %). Bei der am häufigsten berichteten schwerwiegenden Nebenwirkung handelte es sich um Harnwegsinfektion (1,2 %).

Tabelle 3-27 zeigt die Nebenwirkungen, die in den klinischen Studien mit Iptacopan bei Patienten mit PNH beobachtet wurden. Die Nebenwirkungen sind nach MedDRA-Systemorganklasse (SOC) und Häufigkeit entsprechend der folgenden Konvention

aufgelistet: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) oder sehr selten ($< 1/10\ 000$).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 3-27: Nebenwirkungen

Systemorganklasse Nebenwirkung	Häufigkeitskategorie
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Infektion der oberen Atemwege ¹	Sehr häufig
Harnwegsinfektion ²	Häufig
Bronchitis ³	Häufig
Bakterielle Pneumonie	Gelegentlich
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Verminderte Thrombozytenzahl	Häufig
Erkrankungen des Nervensystems	
Kopfschmerzen ⁴	Sehr häufig
Schwindel	Häufig
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Diarrhö	Sehr häufig
Bauchschmerzen ⁵	Häufig
Übelkeit	Häufig
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	
Urtikaria	Gelegentlich
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	
Arthralgie	Häufig
¹ Infektion der oberen Atemwege umfasst die bevorzugten Begriffe Influenza, Nasopharyngitis, Pharyngitis, Rhinitis, Sinusitis und Infektion der oberen Atemwege und virale Infektion der oberen Atemwege. ² Harnwegsinfektion umfasst die bevorzugten Begriffe Harnwegsinfektion und Zystitis escherichia. ³ Bronchitis umfasst die bevorzugten Begriffe Bronchitis, Bronchitis haemophilus und bakterielle Bronchitis. ⁴ Kopfschmerzen umfasst die bevorzugten Begriffe Kopfschmerz und Kopfbeschwerden. ⁵ Bauchschmerzen umfasst die bevorzugten Begriffe Abdominalschmerz, Schmerzen Oberbauch, abdominaler Druckschmerz und abdominale Beschwerden.	

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Infektionen

In klinischen PNH-Studien wurde bei 1/164 Patienten (0,6 %) über eine schwerwiegende bakterielle Pneumonie während der Behandlung mit Iptacopan berichtet. Der Patient war gegen *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* und *Haemophilus influenzae* Typ B geimpft und erholte sich nach der Behandlung mit Antibiotika. Die Behandlung mit Iptacopan wurde währenddessen weitergeführt.

Verminderte Thrombozytenzahl bei Patienten mit PNH

Über eine Verminderung der Thrombozytenzahl wurde bei 12/164 PNH-Patienten (7 %) berichtet. Davon verzeichneten 5 Patienten leichte, 5 Patienten mittelschwere und 2 Patienten schwere Ereignisse. Patienten mit schweren Ereignissen hatten gleichzeitig Thrombozyten-

Antikörper oder eine idiopathische Knochenmarkaplasie mit vorbestehender Thrombozytopenie. Die Ereignisse begannen bei 7/12 Patienten innerhalb der ersten 2 Monate der Behandlung mit Iptacopan und bei 5/12 Patienten nach einer längeren Exposition (111 bis 951 Tage). Zum Cut-off-Datum hatten sich 7 Patienten (58 %) erholt oder die Ereignisse waren am Abklingen, und die Behandlung mit Iptacopan wurde bei allen Patienten durchgehend fortgesetzt.

Anstieg der Cholesterinwerte im Blut und des Blutdrucks bei Patienten mit PNH

Bei Patienten, die in klinischen PNH-Studien zweimal täglich 200 mg Iptacopan erhielten, wurde nach 6 Monaten ein mittlerer Anstieg des Gesamtcholesterins und des LDL-Cholesterins um etwa 0,7 mmol/l gegenüber Baseline festgestellt. Die Mittelwerte blieben im Normalbereich. Es wurden Blutdruckanstiege beobachtet, insbesondere Anstiege des diastolischen Blutdrucks (DBP) (mittlerer Anstieg um 4,7 mmHg in Monat 6). Der mittlere DBP stieg dabei nicht über 80 mmHg. Bei Patienten mit PNH korrelierte der Anstieg des Gesamtcholesterins, des LDL C (*low density lipoprotein C*) und des DBP mit dem Anstieg des Hb-Wertes (Verbesserung der Anämie).

Abnahme der Herzfrequenz bei Patienten mit PNH

Bei Patienten, die in klinischen PNH-Studien mit 200 mg Iptacopan zweimal täglich behandelt wurden, wurde nach 6 Monaten ein mittlerer Rückgang der Herzfrequenz um etwa 5 Schläge pro Minute festgestellt (Mittelwert von 68 Schlägen pro Minute).

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die vorliegenden Angaben sind Anhang II (Punkte B - C) der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels entnommen [2].

B. Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

C. Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen

- Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Anmerkung: Ein Annex IV des EPAR liegt nicht vor. Die vorliegenden Angaben sind Anhang II (Punkt D) der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels entnommen [2].

D. Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels

- Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).
- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Vor dem Inverkehrbringen von FABHALTA in jedem Mitgliedstaat muss der Zulassungsinhaber (MAH) den Inhalt und das Format des Schulungsprogramms, einschließlich der Kommunikationsmedien, der Vertriebsmodalitäten und aller anderen Aspekte des Programms, mit der zuständigen nationalen Behörde (NCA [*national command authority*]) vereinbaren.

Das Schulungsprogramm zielt darauf ab, medizinischem Fachpersonal sowie Patienten/Betreuern Informationen zu den folgenden sicherheitsrelevanten Aspekten zu vermitteln:

- Infektionen durch bekapselte Bakterien
- Schwerwiegende Hämolyse nach Absetzen von Iptacopan bei Patienten mit PNH

Der Zulassungsinhaber stellt sicher, dass in jedem Mitgliedsstaat, in dem FABHALTA vermarktet wird, alle medizinischen Fachpersonen sowie Patienten/Betreuer, die FABHALTA voraussichtlich verschreiben bzw. anwenden, Zugang zu dem folgenden Schulungspaket haben bzw. mit diesem versorgt werden.

- Ärztliches Schulungsmaterial
- Informationspaket für Patienten

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im EPAR veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die in Tabelle 3-28 angegebenen Maßnahmen zur Risikominimierung sind entsprechend den Vorgaben dem EU Safety Risk Management Plan entnommen [3].

Tabelle 3-28: Zusammenfassung der Risikominimierungsaktivitäten

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Wichtige identifizierte Risiken von Iptacopan		
Infektionen durch bekapselte Bakterien	Aufnahme in die Fachinformation Abschnitte 4.3, 4.4 und 4.8 Aufnahme in die Gebrauchsinformation Abschnitte 2 und 4 Rechtsstatus: verschreibungspflichtiges Arzneimittel	- Ärztliches Schulungsmaterial - Informationspaket für Patienten/Betreuer - Patienten-Sicherheitskarte - System für kontrollierte Abgabe - Jährliche Erinnerung an die obligatorischen Wiederholungsimpfungen (gemäß den aktuellen nationalen Impfrichtlinien)
Wichtige potenzielle Risiken von Iptacopan		
Schwerwiegende Hämolyse nach Absetzen von Iptacopan	Aufnahme in die Fachinformation Abschnitte 4.2 und 4.4 Aufnahme in die Gebrauchsinformation Abschnitt 3 kalendarische Verpackung zur Unterstützung der Patienten bei der Einhaltung des Dosierungsplans Rechtsstatus: verschreibungspflichtiges Arzneimittel	- Ärztliches Schulungsmaterial - Informationspaket für Patienten/Betreuer
Malignitäten	Keine Rechtsstatus: verschreibungspflichtiges Arzneimittel	Keine weiteren Maßnahmen
Fehlende Informationen zu Iptacopan-Monotherapie		
Anwendung bei schwangeren Patientinnen	Aufnahme in die Fachinformation Abschnitte 4.6, 5.3 Aufnahme in die Gebrauchsinformation Abschnitt 2 Rechtsstatus: verschreibungspflichtiges Arzneimittel	Keine weiteren Maßnahmen
Langzeit-Sicherheit (>2 Jahre)	Keine Rechtsstatus: verschreibungspflichtiges Arzneimittel	Keine weiteren Maßnahmen

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen,.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und gegebenenfalls notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es bestehen keine weiteren Anforderungen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine weiteren Anforderungen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Als Informationsquellen für die Abschnitte 3.4.1 bis 3.4.5 wurden die aktuelle Fachinformation zu Iptacopan (Stand: 03/2025) [1] sowie der EPAR (Stand: 04/2025) [2, 3] verwendet.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Fabhalta 200 mg Hartkapseln (Stand: 03/2025). 2025.
2. European Medicines Agency (EMA). Fabhalta: EPAR - Produktinformation (erstmalig veröffentlicht am 14.06.2024, zuletzt aktualisiert am 11.04.2025). 2025.
3. European Medicines Agency (EMA). Fabhalta: EPAR - Risk Management Plan (erstmalig veröffentlicht am 14.06.2024, zuletzt aktualisiert am 11.04.2025) - Version 2.3. 2025.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-10 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-29: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Num- mer	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist et cetera) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
Nicht zutreffend.			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Stand der Information: März 2025 [1].

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-10, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-10 bei.

Es liegen keine zwingend erforderlichen Leistungen vor.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM), Stand: 3. Quartal 2025 [2].

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren Sie abgrenzbare Patientengruppen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die gegebenenfalls notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (zum Beispiel Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Fabhalta 200 mg Hartkapseln (Stand: 03/2025). 2025.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) Stand: 3. Quartal 2025. 2025.

3.6 Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben

Für ab 1. Januar 2025 in Verkehr gebrachte Arzneimittel ist die Anzahl der Prüfungsteilnehmer an klinischen Prüfungen zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer anzugeben.

Die Angaben dienen der Feststellung, ob die klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt wurden. Das ist der Fall, wenn der Anteil der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer mindestens fünf Prozent beträgt.

Es sind alle Studien, welche nach § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V in Verbindung mit § 4 Absatz 6 AM-NutzenV als Teil des Nutzenbewertungsdossiers in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt werden, aufzuführen. Es sind solche Studien zu berücksichtigen, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Bezüglich der Zulassungsstudien werden alle Studien einbezogen, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden.

Einzubeziehen in die Ermittlung sind ausschließlich klinische Prüfungen, wie sie in Artikel 2 Absatz 2 Nummer 2 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. April 2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG (ABl. L 158 vom 27.5.2014, Satz 1) definiert werden. Sonstige, nichtinterventionelle klinische Studien wie etwa Anwendungsbeobachtungen sind nicht zu berücksichtigen.

Zudem sind nur klinischen Prüfungen einzubeziehen, die in einem Studienregister/einer Studienergebnisdatenbank registriert worden sind und bei denen die Rekrutierung der Studienteilnehmer abgeschlossen ist (last patient in (LPI) beziehungsweise last patient first visit (LPFV)).

Listen Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 alle im Rahmen dieses Dossiers (Modul 4, Abschnitt 4.3.1.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet sowie alle Studien, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden. Jede Studie ist nur einmal einzubeziehen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein und nummerieren Sie die Studien fortlaufend. Setzen Sie die Anzahl der Teilnehmer an deutschen Prüfstellen und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer in den klinischen Studien über alle Prüfstellen hinweg ins Verhältnis. Geben Sie zu den herangezogenen Studien den

Studienregistereintrag und den Status (abgeschlossen/laufend) an. Geben Sie bei laufenden Studien das Datum an, an dem der letzte Patient eingeschlossen wurde (LPI/LPFV). Hinterlegen Sie als Quelle zu den herangezogenen Patientenzahlen den zugehörigen SAS-Auszug zur Zusammenfassung der Rekrutierung nach Land und Prüfstellung.

Tabelle 3-30: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dokuments vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet

Num-mer	Studien-titel	Name des Studienreg-isters/der Studien-ergebnis-datenbank und Angabe der Zitate ^a	Status	Bei laufenden Studien: Datum LPI/LPFV	Zulassungs-studie [ja/nein]	Quelle SAS-Auszug	Anzahl der Prüfungs-teil-nehmer über alle Prüf-stellen	Anzahl der Prüfungs-teil-nehmer an deutschen Prüf-stellen
Nicht zutreffend, da Iptacopan vor dem 1. Januar 2025 in Verkehr gebracht wurde.								
Gesamt							-	-
In Prozent (%)								-
^a Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer)								

3.6.1. Referenzliste für Abschnitt 3.6

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel EPAR, Publikationen), die Sie im Abschnitt 3.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

Nicht zutreffend.