

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Iptacopan (Fabhalta[®])

Novartis Pharma GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 12.12.2025

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	12
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	16
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	28
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	34
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	36

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie und Subpopulationen (Angabe je Anwendungsgebiet) nach Auffassung von Novartis.....	13
Tabelle 1-8: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studie APPEAR-C3G (Analyse zu Monat 6, bewertungsrelevante Subpopulation).....	17
Tabelle 1-9: Zusammenfassung der Ergebnisse der APPLY-PNH- Studie (Subpopulation c) zur Endpunktkategorie <i>Morbidität</i>	20
Tabelle 1-10: Zusammenfassung der Ergebnisse der APPLY-PNH- Studie (Subpopulation c) zur Endpunktkategorie <i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</i>	21
Tabelle 1-11: Zusammenfassung der Ergebnisse der APPLY-PNH-Studie (Subpopulation c) zur Endpunktkategorie <i>Nebenwirkungen</i>	22
Tabelle 1-12: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-13: Bewertung des Zusatznutzens bezüglich der untersuchten Endpunkte	25
Tabelle 1-14: Definition der drei Subpopulationen.....	29
Tabelle 1-15: Zugelassene Wirkstoffe zur Behandlung der PNH und Angaben zu Dosierung und Applikationsform.....	31
Tabelle 1-16: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	32
Tabelle 1-17: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	33
Tabelle 1-18: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	34
Tabelle 1-19: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	35

Abbildungsverzeichnis

Seite

No table of figures entries found.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACE	<i>Angiotensin-Converting-Enzyme</i>
AT	Angiotensin
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AWG	Anwendungsgebiet
C3G	Komplement-3-Glomerulopathie
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
CSR	<i>Clinical Study Report</i>
eGFR	geschätzte Glomeruläre Filtrationsrate (<i>estimated Glomerular Filtration Rate</i>)
EK	Erythrozytenkonzentrat
EMA	Europäische Arzneimittelagentur
EORTC QLQ-C30	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Core 30</i>
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
EQ-5D-5L	<i>European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Version</i>
EVH	extravasale Hämolyse
FACIT	<i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy</i>
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
Hb	Hämoglobin
HPF	Haupt Gesichtsfeld (<i>High-Power Field</i>)
KI	Konfidenzintervall
KS	Kortikosteroide
LDH	Laktatdehydrogenase
MAVE	<i>Major Adverse Vascular Event</i>
MCS	<i>Mental Component Summary</i>
MD	Mittelwertdifferenz
MMF	Mycophenolatmofetil
PCS	<i>Physical Component Summary</i>
PGI-S	<i>Patient Global Impression of Severity</i>
PNH	Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie
PT	<i>Preferred Term</i> nach MedDRA

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
QoL	<i>Quality of Life</i>
RAS	Renin-Angiotensin-System
rbc	Erythrozyten (<i>red blood cells</i>)
RMP	Risikomanagementplan
RR	Relatives Risiko
SF-36	<i>Short Form 36</i>
SOC	<i>System Organ Class</i> nach MedDRA
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	Unerwünschtes Ereignis
UPCR	Urin-Protein-Kreatinin-Ratio
VAS	Visuelle Analogskala
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

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

1.1 Administrative Informationen

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

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

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

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

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Iptacopan
Handelsname:	Fabhalta®
ATC-Code:	L04AJ08
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	43501
Pharmazentralnummer (PZN)	19176380 (200 mg; 56 Hartkapseln) 19176397 (200 mg; 3 x 56 Hartkapseln)
ICD-10-GM-Code	N00.5, N00.6, N00.7, N00.9, N01.5, N01.6, N01.7, N01.9, N02.5, N02.6, N02.7, N02.9, N03.5, N03.6, N03.7, N03.9, N04.5, N04.6, N04.7, N04.9, N05.5, N05.6, N05.7, N05.9, N06.5, N06.6, N06.7, N06.9 D59.5
Alpha-ID	I7030: Akutes nephritisches Syndrom mit diffuser mesangiokapillärer Glomerulonephritis I7031: Akutes nephritisches Syndrom mit Dense-deposit-Krankheit I7033: Akute progrediente Glomerulonephritis I87177: Akute glomeruläre Krankheit I7045: Rapid-progressives nephritisches Syndrom mit diffuser mesangiokapillärer Glomerulonephritis I7046: Rapid-progressives nephritisches Syndrom mit Dense-deposit-Krankheit I131325: Pauci-immune Glomerulonephritis I87178: Rapid-progressive glomeruläre Krankheit I7064: Persistierende Hämaturie mit diffuser mesangiokapillärer Glomerulonephritis

	I7066: Persistierende Hämaturie mit Dense-deposit-Krankheit I7068: Persistierende Hämaturie mit Glomerulonephritis mit diffuser Halbmondbildung I7051: Persistierende Hämaturie I7075: Chronische proliferierende Glomerulonephritis I7077: Chronisches nephritisches Syndrom mit Dense-deposit-Krankheit I7078: Chronische progrediente Glomerulonephritis I542: Chronische Glomerulonephritis I7088: Nephrotisches Syndrom mit diffuser mesangiokapillärer Glomerulonephritis I7089: Nephrotisches Syndrom mit Dense-deposit-Krankheit I7090: Nephrotisches Syndrom mit Glomerulonephritis mit diffuser Halbmondbildung I77807: Akute Nephrose I1223: Membranoproliferative Glomerulonephritis I7092: Progrediente Glomerulonephritis mit Nephritis I388: Glomerulonephritis I7097: Isolierte Proteinurie mit diffuser mesangiokapillärer Glomerulonephritis I7098: Isolierte Proteinurie mit Dense-deposit-Krankheit I7099: Isolierte Proteinurie mit Glomerulonephritis mit diffuser Halbmondbildung I97124: Isolierte Proteinurie mit glomerulären Läsionen I118135: Marchiafava-Micheli-Anämie I81931: Marchiafava-Micheli-Syndrom I1871: Nächtliche Hämoglobinurie I91808: Nächtliche paroxysmale Hämaturie I97388: Nächtliche paroxysmale Hämoglobinämie I1869: Nächtliche paroxysmale Hämoglobinurie I118016: PNH (Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie)
--	---

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
FABHALTA wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit Komplement-3-Glomerulopathie (C3G) in Kombination mit einem Renin-Angiotensin-System (RAS)-Inhibitor oder bei Patienten, die intolerant gegen RAS-Inhibitoren sind oder bei denen ein RAS-Inhibitor kontraindiziert ist (siehe Abschnitt 5.1).	31.03.2025	C
FABHALTA wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die eine hämolytische Anämie aufweisen.	17.05.2024	D
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Nicht zutreffend	Nicht zutreffend

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
C	Erwachsene Patienten mit C3G	Mycophenolatmofetil in Kombination mit Kortikosteroiden
D	Erwachsene Patienten mit PNH	- Eculizumab <i>oder</i> - Ravulizumab
	Subpopulation a: Erwachsene mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die eine hämolytische Anämie aufweisen und nicht vorbehandelt sind	
	Subpopulation b: Erwachsene mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die nach wie vor eine hämolytische Anämie aufweisen und vorbehandelt sind	- Pegcetacoplan <i>oder</i> - Eculizumab + Danicopan <i>oder</i> - Ravulizumab + Danicopan
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichungen zu markieren.		

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nach Auffassung von Novartis ergeben sich die in Tabelle 1-7 aufgeführten zweckmäßigen Vergleichstherapien und Subpopulationen je nach Anwendungsgebiet, was nachfolgend entsprechend dargelegt wird.

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie und Subpopulationen (Angabe je Anwendungsgebiet) nach Auffassung von Novartis

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
C	Erwachsene Patienten mit C3G	<u>Aktualisierte zweckmäßige Vergleichstherapie:</u> Pegcetacoplan
D	Erwachsene Patienten mit PNH	- Eculizumab <i>oder</i> - Ravulizumab
	Subpopulation a: Erwachsene mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die eine Hämolyse mit einem oder mehreren klinischen Symptomen haben (ohne Vorbehandlung)	
	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 <i>oder</i> - Ravulizumab

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

C3G

Zum hier relevanten Anwendungsgebiet (AWG C) fanden zwei Beratungsgespräche mit dem G-BA statt:

- Das erste Gespräch mit der Vorgangsnummer 2020-B-188 fand am 10.09.2020 statt. In der finalen Niederschrift zu diesem Beratungsgespräch wurde eine **Therapie nach Maßgabe des Arztes** als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) bestimmt.
- Das zweite Gespräch mit der Vorgangsnummer 2024-B-209 fand am 31.10.2024 statt. In der finalen Niederschrift zu diesem Beratungsgespräch wurde **Mycophenolatmofetil in Kombination mit Kortikosteroiden** als zVT bestimmt.

Am 11.12.2025 erhielt Pegcetacoplan eine *Positive Opinion* vom *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) der europäischen Arzneimittelagentur (EMA). Es ist daher zu erwarten, dass Pegcetacoplan in Kürze neben Iptacopan als zweite zugelassene Therapieoption zur Behandlung der C3G verfügbar sein wird. Daher ist abweichend von den durchgeführten Beratungen Pegcetacoplan die einzige zVT. Für dieses Dossier wird in erster Linie davon ausgegangen, dass Pegcetacoplan die neue zweckmäßige Vergleichstherapie für Iptacopan im Anwendungsgebiet C3G darstellt. Für den Fall, dass der G-BA nicht mit dieser Einschätzung übereinstimmt, wird trotzdem die ursprüngliche zweckmäßige Vergleichstherapie „Mycophenolatmofetil in Kombination mit Kortikosteroiden“ zusätzlich zu Pegcetacoplan in diesem Dossier dargestellt.

PNH

Zum hier relevanten Anwendungsgebiet (AWG D) fanden insgesamt drei Beratungsgespräche (Vorgangsnummern 2020-B-002, 2023-B-234, 2025-B-246) sowie eine frühe Nutzenbewertung (2024-07-01-D-1075) statt.

Im Rahmen des letzten Beratungsgesprächs vom 14.11.2025 benannte der G-BA für das AWG D folgende zVT **für Iptacopan als Monotherapie**:

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

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

- Pegcetacoplan
- oder*
- Eculizumab + Danicopan
- oder*
- Ravulizumab + Danicopan

Basierend auf den Empfehlungen der Onkopedia Leitlinie „Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH)“ und den Tragenden Gründen der Nutzenbewertung von Iptacopan (2024-07-01-D-1075) ist das AWG D aus Sicht von Novartis in drei Subpopulationen zu unterteilen, da in diesen Subpopulationen gemäß Leitlinie jeweils andere Therapien möglich sind und empfohlen werden:

Aufteilung der Subpopulation b) des G-BA in

- Subpopulation b) **mit** klinisch relevanter extravasaler Hämolyse (EVH) und
- Subpopulation c) **ohne** klinisch relevante EVH

Der Benennung der zVT für Subpopulation a) wird gefolgt.

Für die von Novartis definierte Subpopulation b) stellt Pegcetacoplan die zVT dar. Die Kombination Danicopan mit Eculizumab oder Ravulizumab ist nach Auffassung von Novartis nicht als zVT zu benennen, da in der Nutzenbewertung keine bewertbaren Daten vorlagen. Des Weiteren erfolgte die Zulassung von Danicopan erst kürzlich und mit Pegcetacoplan liegt bereits eine zugelassene und etablierte Alternative vor.

Subpopulation c) ergibt sich aus dem Unterschied zwischen der restriktiveren Empfehlung der Onkopedia Leitlinie zur Therapieumstellung und dem breiteren Anwendungsgebiet von Iptacopan: 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 EVH aufweisen. Für Patienten ohne klinisch relevante EVH wird eine Fortführung der vorherigen Therapie empfohlen, sodass nach Auffassung von Novartis Eculizumab und Ravulizumab die zVT darstellen.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

C3G

Für dieses Dossier wird in erster Linie davon ausgegangen, dass Pegcetacoplan die neue zweckmäßige Vergleichstherapie für Iptacopan im Anwendungsgebiet C3G darstellt. Aktuell existiert keine Evidenz für einen randomisierten kontrollierten Vergleich mit Pegcetacoplan als Komparator im vorliegenden Anwendungsgebiet.

Falls der G-BA nicht mit dieser Einschätzung übereinstimmt, wird trotzdem die ursprüngliche zweckmäßige Vergleichstherapie „Mycophenolatmofetil (MMF) in Kombination mit Kortikosteroiden (KS)“ in diesem Dossier dargestellt und der medizinische Zusatznutzen von Iptacopan anhand der Evidenz der Studie APPEAR-C3G bewertet. Zur Beantwortung der Fragestellung wurde unter den Studienpatienten eine bewertungsrelevante Subpopulation derjenigen Patienten gebildet, die die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie „MMF + KS“ als Hintergrundtherapie erhalten und somit den randomisierten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Sinne eines Add-on Designs ermöglichen. **Im vorliegenden Dossier werden ausschließlich die Ergebnisse der für die Dossierbewertung relevanten Subpopulation berichtet.**

Insgesamt wurden 74 Patienten mit C3G in die Studie APPEAR-C3G eingeschlossen. In die bewertungsrelevante Subpopulation wurden 18 Patienten (Iptacopan+MMF+KS [n = 9] vs. Placebo+MMF+KS [n = 9]), eingeschlossen.

Das Behandlungsziel der Studie APPEAR-C3G bestand darin, ein Fortschreiten der Erkrankung zu verhindern. Deswegen wurde die patientenrelevante **Verbesserung** in den patientenberichteten Endpunkten zu Fatigue (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy [FACIT-Fatigue] und Patient Global Impression of Severity [PGI-S]), Gesundheitszustand (European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Version [EQ-5D-5L]) und gesundheitsbezogener Lebensqualität (Short Form 36 [SF-36]) zwar wie geplant analysiert, aber im vorliegenden Modul 4C nur **ergänzend** dargestellt. Als **Hauptanalyse** wird die patientenrelevante **Verschlechterung** in diesen Endpunkten dargestellt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Für die patientenrelevanten, zur Nutzenbewertung herangezogenen Endpunkte lassen sich die Ergebnisse wie folgt zusammenfassen (siehe Tabelle 1-8):

In der Studie APPEAR-C3G traten keine Todesfälle auf.

In der Endpunktkategorien **Morbidität**, **gesundheitsbezogene Lebensqualität** und **Nebenwirkungen** zeigten sich in allen betrachteten Endpunkten weder in der Hauptanalyse noch in den ergänzend dargestellten Operationalisierungen statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Tabelle 1-8: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studie APPEAR-C3G (Analyse zu Monat 6, bewertungsrelevante Subpopulation)

Endpunkt/Operationalisierung ^a	Iptacopan + MMF+KS vs. Placebo + MMF+KS	
	Effektschätzer [95 %-KI]	p-Wert
HAUPTANALYSE		
Mortalität		
In der bewertungsrelevanten Subpopulation traten keine Todesfälle auf.		
Morbidität		
Veränderung der UPCR ab Baseline	MD: -0,4 [-0,89; 0,16]	0,159
Reduktion der UPCR um ≥ 1 g/g gegenüber Baseline	RR: 3,00 [0,38; 23,68]	0,297
Reduktion der UPCR um $\geq 1,5$ g/g gegenüber Baseline	RR: 2,00 [0,22; 18,33]	0,540
Verbesserung der UPCR gegenüber Baseline um mind. eine Stufe ^b	RR: 3,00 [0,14; 65,16]	0,484
Verbesserung der UPCR um mind. eine Stufe ^b + Reduktion um ≥ 1 g/g gegenüber Baseline	RR: 3,00 [0,14; 65,16]	0,484
In der bewertungsrelevanten Subpopulation trat keine Reduktion der UPCR um ≥ 50 % ggü. Baseline auf.		
Keine Hämaturie (≤ 5 rbc/HPF)	RR: 0,86 [0,48; 1,53]	0,602
Reduktion der eGFR um ≤ 15 % gegenüber Baseline	RR: 0,75 [0,45; 1,26]	0,275
Reduktion der eGFR um ≤ 10 % gegenüber Baseline	RR: 0,71 [0,36; 1,41]	0,333
In der bewertungsrelevanten Subpopulation trat keine Reduktion der eGFR um ≤ 15 % und der UPCR um ≥ 50 % ggü. Baseline auf.		
In der bewertungsrelevanten Subpopulation trat keine Reduktion der eGFR um ≤ 10 % und der UPCR um ≥ 50 % ggü. Baseline auf.		
Veränderung des histologischen Gesamtaktivitätswerts ab Baseline	MD: 0,7 [-1,26; 2,63]	0,464
Krankheitssymptomatik – FACIT-Fatigue: Verschlechterung um $\geq 7,8$ Punkte gegenüber Baseline	RR: 2,10 [0,10; 44,40]	0,634
Gesundheitszustand – EQ-5D-5L VAS: Verschlechterung um ≥ 15 Punkte gegenüber Baseline	RR: 3,50 [0,20; 62,27]	0,394
Krankheitssymptomatik – Fatigue mittels PGI-S: Keine Verschlechterung um ≥ 1 Punkt gegenüber Baseline	RR: 0,92 [0,66; 1,28]	0,601

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt/Operationalisierung ^a	Iptacopan + MMF+KS vs. Placebo + MMF+KS	
	Effektschätzer [95 %-KI]	p-Wert
Krankheitssymptomatik – Fatigue mittels PGI-S: Verschlechterung um ≥ 1 Punkt gegenüber Baseline	RR: 2,10 [0,10; 44,40]	0,634
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
In der bewertungsrelevanten Subpopulation trat keine Verschlechterung um $\geq 9,4$ Punkte im SF-36 PCS ggü. Baseline auf.		
SF-36 MCS: Verschlechterung um $\geq 9,6$ Punkte gegenüber Baseline	RR: 1,33 [0,15; 11,64]	0,795
Nebenwirkungen^c		
Jegliche UE	RR: 1,12 [0,83; 1,50]	0,462
Jegliche SUE	RR: 1,00 [0,07; 13,64]	1,000
Jegliche schwere UE	RR: 1,00 [0,07; 13,64]	1,000
In der bewertungsrelevanten Subpopulation traten keine UE, die zum Behandlungsabbruch führten, auf.		
ERGÄNZENDE ANALYSEN		
Morbidität		
In der bewertungsrelevanten Subpopulation trat keine Verbesserung um $\geq 7,8$ Punkte im FACIT-Fatigue ggü. Baseline auf.		
In der bewertungsrelevanten Subpopulation trat keine Verbesserung um ≥ 15 Punkte in der EQ-5D-5L VAS ggü. Baseline auf.		
Krankheitssymptomatik – Fatigue mittels PGI-S: Verbesserung um ≥ 1 Punkt gegenüber Baseline	RR: 1,33 [0,15; 11,64]	0,795
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
In der bewertungsrelevanten Subpopulation trat keine Verbesserung um $\geq 9,4$ Punkte im SF-36 PCS ggü. Baseline auf.		
SF-36 MCS: Verbesserung um $\geq 9,6$ Punkte gegenüber Baseline	RR: 0,67 [0,05; 8,73]	0,757
eGFR: geschätzte Glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate); EQ-5D-5L: European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Version; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; ggü.: gegenüber; HPF: Hauptgesichtsfeld (High-Power Field); KI: Konfidenzintervall; KS: Kortikosteroide; MCS: Mental Component Summary; MD: Mittelwertdifferenz; MMF: Mycophenolatmofetil; n. b.: nicht berechnet; PCS: Physical Component Summary; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; rbc: Erythrozyten (red blood cells); RR: Relatives Risiko; SF-36: Short Form 36; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; UPCR: Urin-Protein-Kreatinin-Ratio; VAS: Visuelle Analogskala a: Details zur Operationalisierung siehe Modul 4C Abschnitt 4.3.1.3 b: Verbesserung der UPCR gegenüber Baseline um mindestens eine Stufe bedeutet eine Verbesserung von $\geq 3,5$ g/g zu $< 3,5$ g/g, von $\geq 3,0$ g/g zu $< 3,0$ g/g und/oder von $\geq 1,0$ g/g zu $< 1,0$ g/g. c: Hier werden zusammenfassend die Ergebnisse für UE-Gesamtraten berichtet. Auch bei den Einzelergebnissen zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Aus Gründen der Übersichtlichkeit wird deswegen auf ihre Darstellung an dieser Stelle verzichtet.		

PNH

Im vorliegenden Dossier wird der medizinische Zusatznutzen von Iptacopan gegenüber der Anti-C5-Antikörper-Therapie (Eculizumab oder Ravulizumab) bei erwachsenen Patienten mit PNH, die trotz stabiler Behandlung mit Eculizumab oder Ravulizumab über mindestens 6 Monate noch unter residualer Anämie litten, aber **keine** klinisch signifikante extravasale Hämolyse aufwiesen (**Subpopulation c**) anhand der Evidenz der Studie APPLY-PNH bewertet. Die Subpopulationen a (**nicht vorbehandelte** PNH-Patienten) und b (PNH-Patienten **mit** klinisch relevanter extravasaler Hämolyse) sind zwar vom Anwendungsgebiet von Iptacopan umfasst, aufgrund der fehlenden Evidenz jedoch nicht Gegenstand der vorliegenden Bewertung. **Im vorliegenden Dossier werden ausschließlich die Ergebnisse der für die Dossierbewertung relevanten Subpopulation c berichtet.**

Insgesamt wurden 97 Patienten mit PNH in die Studie APPLY-PNH eingeschlossen. In die bewertungsrelevante Subpopulation c wurden 66 Patienten (Iptacopan [n = 44] vs. Anti-C5-Antikörper [n = 22]), eingeschlossen.

Für die patientenrelevanten zur Nutzenbewertung herangezogenen Endpunkte lassen sich die Ergebnisse wie folgt zusammenfassen:

In der Studie APPLY-PNH traten keine Todesfälle auf.

Statistisch signifikante Unterschiede zwischen Iptacopan und Anti-C5-Antikörpern zeigten sich bezüglich der **Morbidität** in den folgenden Endpunkten:

Nahezu alle Patienten profitierten von der Iptacopan-Therapie mit einer langanhaltenden Freiheit von EK (Erythrozytenkonzentrat)-Transfusionen. Gegenüber der Anti-C5-Antikörper-Therapie zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Iptacopan bezüglich der *Vermeidung tatsächlicher Transfusionen mit Symptomen* sowohl zwischen Tag 1 und Tag 168 der randomisierten Studienphase als auch in der Extensionsphase bis Tag 336.

Der geschätzte Anteil der Patienten, die am Ende der randomisierten Studienphase *bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung eine klinisch relevante Erhöhung des Hämoglobin (Hb)-Werts* um ≥ 2 g/dl bzw. eine Normalisierung des Hb-Werts auf ≥ 12 g/dl erreichten, war im Iptacopan-Arm statistisch signifikant höher als im Anti-C5-Antikörper-Arm.

Die *Krankheitssymptomatik* wurde in der Studie APPLY-PNH mit den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 (European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Core 30) erhoben; die Ausprägung der *Fatigue* wurde mit Hilfe des FACIT-Fatigue sowie des PGI-S erfasst. Die Ergebnisse sowohl des Fragebogens FACIT-Fatigue als auch der Symptomskalen „Fatigue“ und „Dyspnoe“ des EORTC QLQ-C30 und des PGI-S zeigten statistisch signifikante Vorteile von Iptacopan.

Für den *Gesundheitszustand* gemessen mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D-5L ergab sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil für Iptacopan.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Zusammenfassung der Ergebnisse der APPLY-PNH- Studie (Subpopulation c) zur Endpunktkategorie *Morbidität*

Endpunkt/Operationalisierung ^a		Iptacopan vs. Anti-C5-Antikörper	
		Effektschätzer [95 %-KI]	p-Wert
Morbidität			
Transfusionsvermeidung	zwischen Tag 1 und 168, nur tatsächliche Transfusionen mit Symptomen	RR: 1,81 [1,31; 2,94]	< 0,001
	zwischen Tag 1 und 336, nur tatsächliche Transfusionen mit Symptomen	RR: 1,75 [1,26; 2,84]	0,002
Hb-Erhöhung um ≥ 2 g/dl bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung		RR: 32,19 [19,71; 49,30]	< 0,001
Hb-Erhöhung auf ≥ 12 g/dl bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung		RR: 36,15 [17,63; 67,08]	< 0,001
Fatigue: FACIT-Fatigue		Hedges' G* MD: 1,29 [0,71; 1,88]	< 0,001
Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30 Symptome	Fatigue	Hedges' G* MD: -1,09 [-1,66; -0,52]	< 0,001
	Schmerzen	Hedges' G MD: -0,29 [-0,83; 0,26]	0,304
	Dyspnoe	Hedges' G* MD: -1,31 [-1,89; -0,72]	< 0,001
	Schlaflosigkeit	Hedges' G MD: -0,33 [-0,87; 0,21]	0,239
Fatigue: PGI-S		Hedges' G* MD: -1,09 [-1,66; -0,52]	< 0,001
Gesundheitszustand: EQ-5D-5L VAS		Hedges' G* MD: 1,21 [0,63; 1,79]	< 0,001
*: Das KI zum Effektschätzer Hedges' G liegt vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs (-0,2 – 0,2) EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EQ-5D-5L: European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Version; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; RR: Relatives Risiko; VAS: Visuelle Analogskala a: Details zur Operationalisierung siehe Modul 4D Abschnitt 4.2.5.2.2			

Daten zur **gesundheitsbezogenen Lebensqualität** wurden mittels der Globalskala (allgemeiner Gesundheitszustand / Lebensqualität) sowie der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 erhoben. Unter Iptacopan erreichten die Patienten am Ende der randomisierten Studienphase gegenüber den Anti-C5-Antikörpern statistisch signifikante Vorteile von Iptacopan sowohl für die Globalskala als auch für vier der fünf Funktionsskalen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Zusammenfassung der Ergebnisse der APPLY-PNH- Studie (Subpopulation c) zur Endpunktkategorie *Gesundheitsbezogene Lebensqualität*

Endpunkt/Operationalisierung ^a		Iptacopan vs. Anti-C5-Antikörper	
		Effektschätzer [95 %-KI]	p-Wert
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 QoL	Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität	Hedges' G* MD: 1,29 [0,71; 1,88]	< 0,001
	Körperliche Funktion	Hedges' G* MD: 1,17 [0,59; 1,74]	< 0,001
	Rollenfunktion	Hedges' G* MD: 1,11 [0,54; 1,68]	< 0,001
	Emotionale Funktion	Hedges' G MD: 0,44 [-0,11; 0,98]	0,117
	Kognitive Funktion	Hedges' G* MD: 1,08 [0,51; 1,65]	< 0,001
	Soziale Funktion	Hedges' G* MD: 1,07 [0,50; 1,64]	< 0,001
*: Das KI zum Effektschätzer Hedges' G liegt vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs (-0,2 – 0,2) EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; MD: Mittelwertdifferenz; KI: Konfidenzintervall; QoL: Quality of Life a: Details zur Operationalisierung siehe Modul 4D Abschnitt 4.2.5.2.2			

Die Ergebnisse zu **Nebenwirkungen** anhand der Analyse unerwünschter Ereignisse (UE) aus der APPLY-PNH-Studie zeigt, dass die Behandlung mit Iptacopan sicher und gut verträglich ist. Gegenüber der Anti-C5-Antikörper-Therapie war kein vermehrtes Auftreten unerwünschter Ereignisse unter Iptacopan zu verzeichnen. Therapieabbrüche aufgrund von UE waren im gesamten Studienverlauf nicht zu verzeichnen. Lediglich für zwei PT, darunter das Auftreten von Durchbruchhämolyse, zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Iptacopan.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: Zusammenfassung der Ergebnisse der APPLY-PNH-Studie (Subpopulation c) zur Endpunktkategorie *Nebenwirkungen*

Endpunkt/Operationalisierung ^a	Iptacopan vs. Anti-C5-Antikörper	
	Effektschätzer [95 %-KI]	p-Wert
Gesamtraten UE		
Jegliche UE	RR: 0,85 [0,69; 1,05]	0,125
Jegliche schwere UE	RR: 0,75 [0,14; 4,17]	0,742
Jegliche SUE	RR: 0,75 [0,24; 2,39]	0,626
Jegliche Hospitalisierung	RR: 0,63 [0,19; 2,10]	0,447
UE nach SOC und PT		
COVID-19 (PT)	RR: 0,13 [0,03; 0,54]	0,005
Durchbruchhämolyse (PT)	RR: 0,10 [0,01; 0,80]	0,030
KI: Konfidenzintervall; PT: Preferred Term nach MedDRA; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class nach MedDRA; UE: Unerwünschtes Ereignis		
a: Details zur Operationalisierung siehe Modul 4D Abschnitt 4.2.5.2.2		

In den Subgruppenanalysen ergaben die Interaktionstests insgesamt keine systematischen und über alle Endpunkte hinweg konsistenten Anhaltspunkte für eine mögliche Modifikation des Behandlungseffekts. Bei der Interpretation ist die erhöhte Wahrscheinlichkeit falsch-positiver Ergebnisse ($p < 0,05$) durch nicht adjustierte multiple Tests zu berücksichtigen.

Geben Sie in Tabelle 1-12 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-12: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

C3G

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie Pegcetacoplan liegt keine Evidenz zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Iptacopan bei Patienten mit C3G vor.

Falls der G-BA abweichend von der Einschätzung des pU die ursprüngliche zweckmäßige Vergleichstherapie „MMF + KS“ zur Bewertung heranzieht, wird diese im Dossier dargestellt und der medizinische Zusatznutzen von Iptacopan anhand der Evidenz der Studie APPEAR-C3G bewertet. Für Iptacopan zeigt sich im Anwendungsgebiet der C3G in der Zusammenschau der Ergebnisse der Studie APPEAR-C3G **kein Anhaltspunkt für einen patientenrelevanten Zusatznutzen** gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie MMF+KS.

Gegenstand des vorliegenden Dokuments sind die Ergebnisse der bewertungsrelevanten Subpopulation; diese umfasst. Zur Einordnung der Ergebnisse in den Kontext der Gesamtstudie seien hier noch basierend auf dem CSR der APPEAR-C3G sowie den Ergebnissen des Tabellenbandes für die Orphan-Bewertung die Resultate der gesamten Studienpopulation zusammengefasst: In der Analyse zum primären Endpunkt zu Monat 6 konnte ein statistisch signifikanter Vorteil von Iptacopan im Vergleich zu Placebo bei der Reduktion der Proteinurie gezeigt werden. Im Vergleich zu Placebo führte die Behandlung mit Iptacopan zu einer statistisch signifikant stärker ausgeprägten log-transformierten Reduktion der Proteinurie um im Mittel 0,5 g/g zu Monat 6 (siehe Tabellenband Orphan-Verfahren). Zudem wiesen Patienten in der Behandlungsgruppe mit Iptacopan eine ca. viermal so hohe Wahrscheinlichkeit (Relatives Risiko = 4,18) auf, den kombinierten Endpunkt aus Stabilisierung der eGFR (Verringerung $\leq 15\%$) und Reduktion der Proteinurie (Verringerung der 24 h UPCR $\geq 50\%$) zu erreichen (siehe Tabellenband Orphan-Verfahren). Die eGFR blieb darüber hinaus während der gesamten zwölfmonatigen Behandlungsphase in der Behandlungsgruppe mit Iptacopan stabil. Hinsichtlich der aufgetretenen UE zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen, ebenso wenig ergab die Subgruppenanalyse nach MMF/Kortikosteroid-Behandlung zum Zeitpunkt der Randomisierung einen Hinweis auf eine mögliche Effektmodifikation durch dieses Merkmal (siehe Tabellenband Orphan-Verfahren).

Aufgrund der Tatsache, dass es neben der zu erwartenden Zulassung von Pegcetacoplan noch keine anderen zugelassenen Therapien für die C3G gibt und dass mit Iptacopan erstmals ein

Arzneimittel seine Wirksamkeit und Verträglichkeit in dieser Patientenpopulation gezeigt hat, stellt Iptacopan in der Versorgung der C3G eine **relevante Therapieoption** dar.

PNH

Der Zusatznutzen von Iptacopan gegenüber Eculizumab bzw. Ravulizumab zeigt sich für die Subpopulation c (erwachsene Patienten mit PNH, die nach Behandlung mit Eculizumab oder Ravulizumab für mindestens 3 Monate nach wie vor anämisch sind und **bei denen keine klinisch relevante extravasale Hämolyse vorliegt**) aufgrund der Ergebnisse der Studie APPLY-PNH im Hinblick auf die Nutzenkategorien *Mortalität*, *Morbidität*, *Gesundheitsbezogene Lebensqualität* und *Nebenwirkungen* wie folgt:

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-13: Bewertung des Zusatznutzens bezüglich der untersuchten Endpunkte

Endpunkt		Zusatznutzen Iptacopan vs. Anti-C5-Antikörper
Mortalität		
In der Studie APPLY-PNH traten keine Todesfälle auf.		
Morbidität		
Transfusionsvermeidung	Anteil an Patienten ohne Transfusion Tag 1 – 168, nur tatsächliche Transfusionen mit Symptomen	+
	Anteil an Patienten ohne Transfusion Tag 1 – 336, nur tatsächliche Transfusionen mit Symptomen	+
Hb-Erhöhung um ≥ 2 g/dl bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung – Anteil an Patienten		+
Hb-Erhöhung auf ≥ 12 g/dl bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung – Anteil an Patienten		+
Fatigue: FACIT-Fatigue – MMRM		+
Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30 Symptome – MMRM	Fatigue	+
	Schmerzen	=
	Dyspnoe	+
	Schlaflosigkeit	=
Fatigue: PGI-S – MMRM		+
Gesundheitszustand: EQ-5D-5L VAS – MMRM		+
Major Adverse Vascular Events – Ratenverhältnis		=
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 QoL – MMRM	Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität	+
	Körperliche Funktion	+
	Rollenfunktion	+
	Emotionale Funktion	=
	Kognitive Funktion	+
	Soziale Funktion	+
Nebenwirkungen		
Gesamtraten – Anteil an Patienten	Jegliche UE	=
	Jegliche schwere UE	=
	Jegliche SUE	=
	Jegliche Hospitalisierung	=
UE nach SOC und PT – Anteil an Patienten	COVID-19 (PT)	+
	Durchbruchhämolyse (PT)	+
EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30, FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; PGI-S: Patient Global Impression of Severity; PT: Preferred Term nach MedDRA, SOC: System Organ Class nach MedDRA, UE: Unerwünschtes Ereignis, VAS: Visuelle Analogskala		
+ Statistisch signifikanter Vorteil von Iptacopan		
= Kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen		

In der Nutzendimension *Morbidität* ergibt sich der Zusatznutzen von Iptacopan aus der langanhaltenden Verbesserung der Anämie bei zugleich langfristiger Vermeidung von EK-Transfusionen und den bedeutsamen Vorteilen in Bezug auf die Verbesserung der Symptome „Fatigue“ und „Dyspnoe“ (erhoben mittels FACIT-Fatigue, EORTC QLQ-C30 und PGI-S) sowie des allgemeinen Gesundheitszustandes (erhoben mittels EQ-5D-5L VAS). Insgesamt

handelt es sich dabei um eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapie-relevanten Nutzens im Sinne der AM-NutzenV:

- Zwar berichteten die Patienten der hier dargestellten Subpopulation c zu einem großen Teil keine klinisch relevanten Symptome, wenn sie danach gefragt wurden. Das spiegelt gut die klinische Versorgungssituation wider: So werden in deren Rahmen solche Fragen direkt gestellt und anhand der Antwort sowie gemäß den Leitlinien die Entscheidung getroffen, die Patienten nicht umzustellen, wenn die für eine klinisch relevante extravasale Hämolyse typischen Symptome nicht vorliegen. Aber die Erhebung der Morbidität mit Hilfe der validierten Instrumente FACIT-Fatigue, EORTC QLQ-C30, EQ-5D-VAS und PGI-S zeigte eine residuale Morbidität der Patienten, die schon als normal wahrgenommen und daher nicht auf Nachfrage direkt als Problem geschildert wurde. Durch die Umstellung mit Iptacopan konnte daher bei vielen der Patienten, für die gemäß aktueller Leitlinien eigentlich keine Umstellung empfohlen ist, noch eine spürbare Besserung der Morbidität erreicht werden, obwohl die Morbidität zuvor nicht als klinisch relevant eingestuft wurde.
- Durch die Kontrolle der krankheitsbedingten Hämolyse mit anhaltender Normalisierung der Hb-Werte bei langfristiger Vermeidung von Transfusionen sowie der Verbesserung der klinisch im Vordergrund stehenden Symptome Fatigue und Dyspnoe werden zentrale Therapieziele im vorliegenden Indikationsgebiet erreicht.
- Auch wenn dies von den Patienten an Studienbeginn aufgrund einer Gewöhnung oft nicht bewusst wahrgenommen und berichtet wurde, bestand in der Population der Patienten mit vorheriger Behandlung mit Anti-C5-Antikörpern aber ohne klinisch relevante extravasale Hämolyse noch eine residuale Belastung, deren Linderung unter Behandlung mit Iptacopan deutlich spürbar war. Von besonderer Bedeutung ist hierbei die stark ausgeprägte und andauernde Fatigue, deren Besserung eine besonders wichtige Rolle in der Erkrankung spielt. Durch die Verbesserung der Symptome Fatigue und Dyspnoe sowie des Gesundheitszustandes kommt es für die Patienten zu einer spürbaren Linderung der Erkrankung. Auch die Freiheit von Transfusionen, die für die Betroffenen eine bedeutsame Krankheitslast darstellen, ist für die Patienten als spürbare Verbesserung der Erkrankung erfahrbar.
- Mit der langfristigen Freiheit von Transfusionen wird unter Iptacopan zugleich das Risiko gravierender, potenziell lebensbedrohlicher Folgekomplikationen sowie damit verbundener schwerwiegender Symptome relevant reduziert.

Die Vorteile von Iptacopan in der Nutzendimension *Gesundheitsbezogene Lebensqualität* unterstützen die Ergebnisse zu den Morbiditätsendpunkten und bestätigen die für die Patienten spürbare Linderung der Erkrankung unter der Iptacopan-Therapie. Dies ist insbesondere deshalb von Bedeutung, da der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei chronischen Erkrankungen ein hoher Stellenwert beigemessen wird und die Lebensqualität von PNH-Patienten auch unter der Behandlung mit Anti-C5-Antikörpern im Vergleich zur Normalbevölkerung erheblich eingeschränkt ist.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Sicherheitsanalyse zeigt, dass die Iptacopan-Therapie sicher und gut verträglich ist. Hinsichtlich der Vermeidung von Durchbruchhämolysen (PT) war Iptacopan der Behandlung mit Anti-C5-Antikörpern zudem statistisch signifikant überlegen.

Der Zusatznutzen von Iptacopan gegenüber der Anti-C5-Antikörper-Therapie (Eculizumab bzw. Ravulizumab) ergibt sich somit für die bewertungsrelevante Subpopulation c aus der langanhaltenden Verbesserung der Anämie bei langfristiger Vermeidung von EK-Transfusionen, der Linderung zentraler Symptome der Erkrankung sowie der nachhaltigen, nahezu alle Bereiche umfassenden Verbesserung der Lebensqualität und des Gesundheitszustandes sowie der Vermeidung von Durchbruchhämolysen. Den bedeutsamen Vorteilen von Iptacopan stehen dabei keinerlei relevante Nachteile wie z. B. bei den Nebenwirkungen gegenüber. In der Gesamtschau verbleiben also ausschließlich positive und zum Teil sehr große Effekte, wobei eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne der AM-NutzenV erzielt wird, insbesondere eine für die Patienten spürbare Linderung der Erkrankung sowie eine Vermeidung schwerwiegender Folgekomplikationen und Symptome. Gegenüber der intravenösen Applikationsform von Eculizumab und Ravulizumab weist die orale Verabreichung von Iptacopan für die Patienten einen zusätzlichen spürbaren Vorteil auf, was insbesondere vor dem Hintergrund der chronischen Erkrankungssituation, die eine potenziell lebenslange Behandlung erfordert, einen hohen Stellenwert hat.

Nach den Vorgaben der AM-NutzenV sowie unter Berücksichtigung der Effektstärken, der einheitlichen Effektrichtung, des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung ergibt sich damit für alle Patienten der betrachteten **Subpopulation c** ein ***Hinweis auf einen beträchtlichen patientenrelevanten Zusatznutzen*** von Iptacopan gegenüber der Therapie mit Eculizumab bzw. Ravulizumab.

Ein Zusatznutzen für die Subpopulationen a und b ist nicht belegt, da keine Evidenz für einen direkten Vergleich von Iptacopan mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegt.

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

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

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

C3G

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

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

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

PNH

Die PNH ist eine seltene, chronische und potenziell lebensbedrohliche hämatologische Erkrankung. Die Anzahl, Art und der Schweregrad der Symptome sind sehr patientenindividuell. Die oftmals als klassisches Symptom angesehene Hämoglobinurie beschreiben nur etwa 26 % der PNH-Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose. Zu den häufig berichteten Symptomen gehören Fatigue, Anämie, Dyspnoe, Kopfschmerzen, chronische Nierenerkrankungen, Dystonie der glatten Muskulatur sowie Thrombosen. Ursächlich für die Entstehung der PNH sind Mutationen im Phosphatidyl-Inositol-Glycan-Klasse-A-Gen, die in pluripotenten hämatopoetischen Stammzellen des Knochenmarks auftreten. Diese Mutationen führen dazu, dass wichtige membranständige Proteine, wie die komplementregulierenden Proteine CD55 und CD59 nicht auf der Zelloberfläche exprimiert werden. Das Fehlen dieser Proteine bewirkt eine erhöhte Sensitivität der Blutzellen gegenüber komplementvermittelter Zellyse. Folglich werden Erythrozyten der PNH-Patienten selbst bei nur geringer Komplementaktivierung aufgrund der kontinuierlichen Aktivität des alternativen Weges des Komplementsystems lysiert.

Iptacopan wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit PNH, die eine hämolytische Anämie aufweisen.

Für das vorliegende Dossier wurde die Zielpopulation in drei Subpopulationen unterteilt (Tabelle 1-14).

Tabelle 1-14: Definition der drei Subpopulationen

	Subpopulation
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. Die Subpopulationen a (**nicht vorbehandelte** PNH-Patienten) und b (PNH-Patienten **mit** klinisch relevanter extravasaler Hämolyse) sind zwar vom Anwendungsgebiet von Iptacopan umfasst, aufgrund der fehlenden Evidenz jedoch nicht Gegenstand der vorliegenden Bewertung.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das

Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

C3G

Da es sich bei der C3G um eine sehr seltene Nierenerkrankung handelt, gab es vor der Zulassung von Iptacopan im März 2025 und vor der zu erwartenden Zulassung von Pegcetacoplan Anfang des Jahres 2026 weder zugelassene Therapieoptionen zur Behandlung der C3G noch optimale Behandlungsstrategien. Zu den neben Iptacopan verwendeten Therapieoptionen gibt es keine Evidenz aus kontrollierten Studien mit C3G-Patienten. Zudem weisen sie viele Einschränkungen auf wie beispielsweise eine mangelnde Wirksamkeit und viele Nebenwirkungen.

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

Mit Iptacopan steht C3G-Patienten seit März 2025 erstmalig ein zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung, dessen Wirksamkeit und Sicherheit speziell zur Behandlung der C3G in einer RCT (APPEAR-C3G) nachgewiesen wurde. Iptacopan deckt den therapeutischen Bedarf von C3G-Patienten, da es signifikant die Proteinurie reduziert, die eGFR stabilisiert und gleichzeitig ein günstiges Sicherheitsprofil aufweist. Die Studienergebnisse der APPEAR-C3G deuten somit darauf hin, dass Patienten, die mit Iptacopan behandelt werden, ein geringeres Risiko aufweisen, ein Nierenversagen zu erleiden.

Aufgrund der Tatsache, dass es aktuell noch keine anderen zugelassenen Therapien für die C3G gibt und dass mit Iptacopan erstmals ein Arzneimittel seine Wirksamkeit und Verträglichkeit in dieser Patientenpopulation gezeigt hat, stellt Iptacopan in der Versorgung der C3G eine **relevante Therapieoption** dar.

PNH

Als medikamentöse Therapien stehen neben Iptacopan die folgenden Therapieoptionen zur Verfügung (Tabelle 1-15):

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-15: Zugelassene Wirkstoffe zur Behandlung der PNH und Angaben zu Dosierung und Applikationsform

Wirkstoff	Dosierung	Applikationsform
proximale Komplement-Inhibitoren		
Iptacopan (Faktor B-Inhibitor)	200 mg, zweimal täglich	oral, Hartkapsel
Pegcetacoplan (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 (Faktor D-Inhibitor, als Zusatztherapie zu Ravulizumab oder Eculizumab)	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 (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 (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 (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)

Trotz der verfügbaren Medikamente und der Fortschritte in der Behandlung der PNH besteht 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.

Iptacopan ist seit dem Jahr 2024 zugelassen als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit PNH, die eine hämolytische Anämie aufweisen. Iptacopan hemmt selektiv den alternativen Weg des Komplementsystems und verhindert als Faktor-B-Inhibitor initial 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.

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. 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.

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 (Tabelle 1-15).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-16 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-16: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
C	Erwachsene Patienten mit C3G	112 – 230
D	Erwachsene Patienten mit PNH	
	Subpopulation a	107 – 455
	Subpopulation b	76 – 208
	Subpopulation c	162 – 443
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-17 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-17: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
C	Erwachsene mit C3G	Erwachsene mit C3G	nicht belegt	112 – 230
D	Erwachsene mit PNH	Erwachsene mit PNH		
	Subpopulation a	Subpopulation a	nicht belegt	107 – 455
	Subpopulation b	Subpopulation b	nicht belegt	76 – 208
	Subpopulation c	Subpopulation c	beträchtlich	162 – 443
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Geben Sie in Tabelle 1-18 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-18: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
C	Erwachsene mit C3G	383.152,15
D	Erwachsene mit PNH	383.152,15
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Geben Sie in Tabelle 1-19 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-19: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
C	Erwachsene mit C3G	<u>Ursprüngliche zweckmäßige Vergleichstherapie^b</u> : MMF in Kombination mit Kortikosteroiden	Erwachsene mit C3G	Im ersten Jahr: 1.445,24 In den Folgejahren: 1.241,72
		<u>Aktualisierte zweckmäßige Vergleichstherapie^c</u> : Pegcetacoplan	Erwachsene mit C3G	362.401,56
D	Erwachsene mit PNH	Ecilizumab	Subpopulationen a) und c)	362.509,28 – 483.345,71
		Ravulizumab	Subpopulationen a) und c)	302.509,03
		Pegcetacoplan	Subpopulation b)	362.401,56

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: Vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie gemäß finaler Niederschrift zum Beratungsgespräch vom 31. Oktober 2024 (2024-B-209).

c: Seit dem Beratungsgespräch aus dem Jahr 2024 hat Pegcetacoplan (Aspaveli®) als weiteres Arzneimittel zur Behandlung der C3G am 11.12.2025 eine *Positive Opinion* vom *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) der europäischen Arzneimittelagentur (EMA) erhalten und es ist daher mit einer baldigen Zulassung durch die Europäische Kommission zu rechnen. Da Pegcetacoplan im Gegensatz zu Mycophenolatmofetil und Kortikosteroiden somit bald eine Zulassung für das Anwendungsgebiet C3G aufweist, ist Novartis der Ansicht, dass Pegcetacoplan „Mycophenolatmofetil in Kombination mit Kortikosteroiden“ als zweckmäßige Vergleichstherapie ablöst. Für dieses Dossier wird in erster Linie davon ausgegangen, dass Pegcetacoplan die neue zweckmäßige Vergleichstherapie für Iptacopan im Anwendungsgebiet C3G darstellt. Für den Fall, dass der G-BA nicht mit dieser Einschätzung übereinstimmt, wird trotzdem die ursprüngliche zweckmäßige Vergleichstherapie „Mycophenolatmofetil in Kombination mit Kortikosteroiden“ zusätzlich zu Pegcetacoplan in diesem Dossier dargestellt.

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung unterscheiden sich geringfügig zwischen den Anwendungsgebieten. Es gibt bei beiden Anwendungsgebieten keine abweichenden Anforderungen für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

Novartis verfügt über ein funktionsfähiges Pharmakovigilanzsystem und gewährleistet damit die Einhaltung der Verpflichtungen, die sich aus den im RMP angegebenen potenziellen Sicherheitsbedenken ergeben. Aus den Anhängen des EPAR ergeben sich keine ergänzenden Anforderungen zur qualitätsgesicherten Anwendung.

Es sind insbesondere die folgenden Punkte der Fachinformation für beide Anwendungsgebiete (C3G und PNH) zu berücksichtigen:

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

- Ein Absetzen von Iptacopan wird ohne klinische Indikation nicht empfohlen.

Gegenanzeigen

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

Besondere Patientengruppen

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

Stillzeit

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

Gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln

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

Auswirkungen von anderen Arzneimitteln auf Iptacopan

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

Gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln

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

- Vorsicht ist geboten bei gleichzeitiger Anwendung mit empfindlichen CYP2C8-Substraten.

Für das Anwendungsgebiet PNH sind zusätzlich die folgenden Punkte der Fachinformation zu berücksichtigen:

- Bei Patienten mit PNH ist die Adhärenz wichtig, um das Risiko einer Hämolyse zu minimieren.
- 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.
- Patienten mit PNH, die Iptacopan erhalten, sollten regelmäßig auf Anzeichen und Symptome einer Hämolyse kontrolliert werden, einschließlich der Messung des Laktatdehydrogenase (LDH)-Spiegels.
- Falls die Behandlung abgesetzt werden muss, sind Patienten mit PNH über einen Zeitraum von mindestens 2 Wochen nach der letzten Dosis engmaschig auf Anzeichen und Symptome einer Hämolyse zu überwachen. Diese Anzeichen und Symptome umfassen unter anderem erhöhte LDH-Spiegel zusammen mit einer plötzlichen Abnahme des Hämoglobins oder der Größe des PNH-Klons, Müdigkeit, Hämoglobinurie, Bauchschmerzen, Dyspnoe, Dysphagie, erektile Dysfunktion oder schwere unerwünschte vaskuläre Ereignisse (major adverse vascular events, MAVEs) einschließlich venöser oder arterieller Thrombose. Falls ein Absetzen der Behandlung erforderlich ist, sollte eine andere Therapie erwogen werden.
- Sollte es nach Absetzen von Iptacopan zu einer Hämolyse kommen, ist eine Wiederaufnahme der Behandlung in Betracht zu ziehen.