

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Iptacopan gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 15.12.2025 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Iptacopan als Monotherapie im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die eine hämolytische Anämie aufweisen.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Iptacopan

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Erwachsene mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die eine hämolytische Anämie aufweisen und nicht vorbehandelt sind ^b	▪ Eculizumab - oder ▪ Ravulizumab
2	Erwachsene mit PNH, die nach wie vor eine hämolytische Anämie aufweisen und vorbehandelt sind ^{b, c}	▪ Pegcetacoplan - oder ▪ Eculizumab + Danicopan - oder ▪ Ravulizumab + Danicopan
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass vom vorgelegten Anwendungsgebiet nur behandlungsbedürftige Patientinnen und Patienten mit PNH und klinischen Symptomen einer Hämolyse umfasst sind. Patientinnen und Patienten mit begleitend auftretendem Knochenmarkversagen – auch im Rahmen einer aplastischen Anämie – werden hier nicht weiter betrachtet. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird ferner davon ausgegangen, dass eine allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie mit Iptacopan nicht angezeigt ist. Zudem wird vorausgesetzt, dass sowohl im Interventions- als auch im Kontrollarm unterstützende Maßnahmen entsprechend dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse durchgeführt werden. c. In Bezug auf Patientinnen und Patienten, die trotz Behandlung mit einem C5-Inhibitor weiterhin symptomatisch sind, stellt gemäß G-BA die Fortführung einer unzureichenden Therapie bei bestehenden Optimierungsmöglichkeiten nicht die zweckmäßige Vergleichstherapie dar. Es wird davon ausgegangen, dass bei der Behandlung mit Eculizumab oder Ravulizumab bei Bedarf mögliche Dosisanpassungen in Form einer Anpassung des Dosisintervalls ausgeschöpft werden. Eine hinreichend lange Beobachtungsdauer in Bezug auf die Beurteilung des Ansprechens nach der initialen Behandlung mit einem C5-Inhibitor wird vorausgesetzt. C5: Komplementfaktor 5; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PNH: paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie		

Der pU weicht von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ab und benennt stattdessen 3 Subpopulationen (vom pU als a, b, und c bezeichnet):

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

Subpopulation a entspricht dabei inhaltlich der Indikation der Fragestellung 1 des G-BA (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab oder Ravulizumab). Die Fragestellung 2 des

G-BA unterteilt der pU in die 2 Subpopulationen b und c mit unterschiedlichen Vergleichstherapien (Pegcetacoplan bzw. Eculizumab oder Ravulizumab) und begründet dies u. a. damit, dass gemäß Empfehlung der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) für diese beiden Subpopulationen in Abhängigkeit vom Vorliegen einer klinisch relevanten extravasalen Hämolyse (definiert als persistierende Anämie, Retikulozytose und klinisch relevante Symptomatik) jeweils andere Therapien möglich und empfohlen seien. Zudem verweist der pU in seiner Argumentation in Modul 4 D zur Bildung der Subpopulationen b und c auch auf das Orphan-Verfahren zu Iptacopan, in dem laut pU zwischen Patientinnen und Patienten mit einer klinisch relevanten extravasalen Hämolyse (Subpopulation b) und Patientinnen und Patienten ohne eine klinisch relevante extravasale Hämolyse (Subpopulation c) unterschieden wurde. Wieso bei Patientinnen und Patienten in der von ihm gebildeten Subpopulation c ohne klinisch relevante extravasale Hämolyse, für die der pU keine Indikation zur Umstellung der bestehenden Therapie sieht, eine Therapieumstellung auf Iptacopan angezeigt sein soll, begründet der pU dabei nicht.

Die Abweichungen von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA sind nicht sachgerecht. Im Beratungsgespräch mit dem G-BA am 14.11.2025 hat der pU die Unterteilung der Fragestellung 2 in die Subpopulationen b und c dargelegt. Der G-BA folgt dieser Unterteilung des pU nicht und bezieht sich bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die vorbehandelten Patientinnen und Patienten u. a. auf das Nutzenbewertungsverfahren zu Crovalimab, in dessen Rahmen die medizinischen Fachgesellschaften ausführten, dass bei unzureichendem Ansprechen auf die bestehende Behandlung mit einem Komplementfaktor 5(C5)-Inhibitor (Eculizumab oder Ravulizumab) oder bei Auftreten einer Durchbruchhämolyse ein Therapiewechsel indiziert ist. Das Kriterium, an dem die Notwendigkeit einer Therapieumstellung festgemacht wird, ist dabei gemäß G-BA die vorhandene Symptomatik bei der Patientin oder dem Patienten. Die Fragestellung 2 des G-BA umfasst daher Patientinnen und Patienten mit hämolytischer Anämie, die trotz Behandlung mit einem C5-Inhibitor weiterhin symptomatisch sind, und die folglich eine Umstellung bzw. Optimierung der bestehenden Therapie benötigen. Asymptomatische Patientinnen und Patienten ohne Indikation zur Therapieumstellung sind nicht von der Fragestellung 2 des G-BA umfasst.

Die vorliegende Bewertung erfolgt auf Basis der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

Da für keine der vom G-BA benannten Fragestellungen geeignete Daten vorliegen, erfolgt die Bewertung nachfolgend gemeinsam.

Ergebnisse

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde keine relevante Studie für die Bewertung des Zusatznutzens von Iptacopan im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA identifiziert.

Der pU identifiziert auf Basis seiner Informationsbeschaffung die Studie APPLY-PNH zum direkten Vergleich von Iptacopan mit Eculizumab oder Ravulizumab. Dabei legt der pU Daten zu einer Teilpopulation von vorbehandelten Patientinnen und Patienten (entsprechend der von ihm gebildeten Subpopulation c) vor, die er für die Bewertung des Zusatznutzens von Iptacopan heranzieht.

Vom pU vorgelegte Evidenz – Studie APPLY-PNH

Die Studie APPLY-PNH ist eine abgeschlossene, multizentrische, offene RCT zum Vergleich von Iptacopan mit Eculizumab oder Ravulizumab. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit PNH eingeschlossen, die zuvor mindestens 6 Monate lang Eculizumab oder Ravulizumab in einem stabilen Therapieregime erhalten hatten und dennoch einen mittleren Hämoglobin(Hb)-Wert von < 10 g/dl aufwiesen. Die Studie APPLY-PNH umfasste eine 24-wöchige randomisierte Behandlungsphase und eine anschließende 24-wöchige Extensionsphase, in der Patientinnen und Patienten beider Studienarme Iptacopan erhielten. Insgesamt wurden 97 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 8:5 zufällig einer Behandlung mit Iptacopan (N = 62) oder mit Eculizumab bzw. Ravulizumab (Fortsetzung der bestehenden Behandlung mit einem C5-Inhibitor; [N = 35]) zugeteilt. In Modul 4 D legt der pU Daten zu einer Teilpopulation der Studie APPLY-PNH (n = 44 im Interventionsarm und n = 22 im Vergleichsarm) vor. Die Behandlung mit Iptacopan erfolgte gemäß Fachinformation. Die Behandlung mit Eculizumab oder Ravulizumab im Vergleichsarm entsprach weitgehend den Vorgaben der jeweiligen Fachinformationen. Ko-primäre Endpunkte waren die Erhöhung des Hb-Werts um ≥ 2 g/dl und die Erhöhung des Hb-Werts auf ≥ 12 g/dl, jeweils bei gleichzeitiger Vermeidung von Erythrozytentransfusionen. Sekundäre Endpunkte wurden in den Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Nebenwirkungen erhoben.

Keine (geeigneten) Daten zum Vergleich von Iptacopan mit der vom G-BA festgelegten Vergleichstherapie

In die Studie APPLY-PNH wurden ausschließlich Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die mit Eculizumab oder Ravulizumab vorbehandelt waren. Für Fragestellung 1 liegen dementsprechend keine Daten vor.

Die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten der Studie APPLY-PNH sind bereits vorbehandelt und somit der Fragestellung 2 des G-BA zuzuordnen. Für diese liegen keine geeigneten Daten zum Vergleich von Iptacopan mit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie vor, da in der Studie APPLY-PNH keine Therapieumstellung auf

Pegcetacoplan bzw. Danicopan in Kombination mit Eculizumab oder Ravulizumab erfolgte. Stattdessen erfolgte im Vergleichsarm eine Weiterbehandlung mit der bereits vor der Randomisierung bestehenden Therapie mit Eculizumab oder Ravulizumab. Die Studie APPLY-PNH ist somit für die Nutzenbewertung nicht geeignet.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Da für die Nutzenbewertung keine geeigneten Daten vorliegen, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Iptacopan als Monotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Iptacopan.

Tabelle 3: Iptacopan – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Erwachsene mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die eine hämolytische Anämie aufweisen und nicht vorbehandelt sind ^b	▪ Eculizumab - oder ▪ Ravulizumab	Zusatznutzen nicht belegt
2	Erwachsene mit PNH, die nach wie vor eine hämolytische Anämie aufweisen und vorbehandelt sind ^{b, c}	▪ Pegcetacoplan - oder ▪ Eculizumab + Danicopan - oder ▪ Ravulizumab + Danicopan	Zusatznutzen nicht belegt

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass vom vorgelegten Anwendungsgebiet nur behandlungsbedürftige Patientinnen und Patienten mit PNH und klinischen Symptomen einer Hämolyse umfasst sind. Patientinnen und Patienten mit begleitend auftretendem Knochenmarkversagen – auch im Rahmen einer aplastischen Anämie – werden hier nicht weiter betrachtet. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird ferner davon ausgegangen, dass eine allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie mit Iptacopan nicht angezeigt ist. Zudem wird vorausgesetzt, dass sowohl im Interventions- als auch im Kontrollarm unterstützende Maßnahmen entsprechend dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse durchgeführt werden.
c. In Bezug auf Patientinnen und Patienten, die trotz Behandlung mit einem C5-Inhibitor weiterhin symptomatisch sind, stellt gemäß G-BA die Fortführung einer unzureichenden Therapie bei bestehenden Optimierungsmöglichkeiten nicht die zweckmäßige Vergleichstherapie dar. Es wird davon ausgegangen, dass bei der Behandlung mit Eculizumab oder Ravulizumab bei Bedarf mögliche Dosisanpassungen in Form einer Anpassung des Dosisintervalls ausgeschöpft werden. Eine hinreichend lange Beobachtungsdauer in Bezug auf die Beurteilung des Ansprechens nach der initialen Behandlung mit einem C5-Inhibitor wird vorausgesetzt.

C5: Komplementfaktor 5; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PNH: paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

Ergänzender Hinweis

Das Ergebnis der Bewertung weicht vom Ergebnis der Bewertung des G-BA im Rahmen des Marktzugangs 2024 ab. Dort hatte der G-BA für beide Fragestellungen jeweils einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Iptacopan als Monotherapie festgestellt. Bei dieser Bewertung galt der Zusatznutzen jedoch aufgrund der Sondersituation für Orphan Drugs unabhängig von den zugrunde liegenden Daten durch die Zulassung als belegt.