

Iptacopan

(paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A decorative horizontal bar consisting of 18 squares of varying shades of blue and grey. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is written in white capital letters on a dark blue background that spans the first 14 squares of this bar.

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A25-156

Version: 1.0

Stand: 12.03.2026

IQWiG-Berichte – Nr. 2206

DOI: 10.60584/A25-156

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Iptacopan (paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

15.12.2025

Interne Projektnummer

A25-156

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A25-156>

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Siegburger Str. 237
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0
Fax: +49 221 35685-1
E-Mail: info@iqwig.de
Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Iptacopan (paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2026 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-156>.

Schlagwörter

Iptacopan, Hämoglobinurie – Paroxysmale, Anämie – Hämolysische, Nutzenbewertung, NCT04558918

Keywords

Iptacopan, Hemoglobinuria – Paroxysmal, Anemia – Hemolytic, Benefit Assessment, NCT04558918

Medizinisch-fachliche Beratung

- Helmut Ostermann, LMU Klinikum

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

Beteiligung von Betroffenen

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen ein.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Teresa Labahn
- Ivona Djuric
- Anna-Lena Firle
- Philip Kranz
- Christopher Kunigkeit
- Ulrike Lampert
- Sabine Ostlender
- Leonie Schürmeyer
- Kathrin Wohlhöfner

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1	Hintergrund..... 1
1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet 1
1.2	Verlauf des Projekts 1
1.3	Verfahren der frühen Nutzenbewertung 2
1.4	Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments..... 2
2	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) 4
Teil I:	Nutzenbewertung I.1
Teil II:	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie..... II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Iptacopan ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Iptacopan wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie, die eine hämolytische Anämie aufweisen.

1.2 Verlauf des Projekts

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.

Der betreffende Wirkstoff ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens. Der pU hatte innerhalb von 3 Monaten nach Aufforderung durch den G-BA ein Dossier zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen, weil der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung in den vorangegangenen 12 Kalendermonaten einen Betrag von 30 Millionen € überstieg.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen, die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) sowie über die Kosten der Therapie für die GKV erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 bis II 3	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3 D, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 D, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) ▪ Modul 3 D, Abschnitt 3.6 (Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben)
pU: pharmazeutischer Unternehmer; SGB: Sozialgesetzbuch	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Ostermann, Helmut	ja	ja	ja	nein	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen,

einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.3
I Abkürzungsverzeichnis	I.4
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.5
I 2 Fragestellung.....	I.11
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.14
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.19
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.20
I 6 Literatur	I.22
I Anhang A Suchstrategien.....	I.24
I Anhang B Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie	I.25
I Anhang C Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.29

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	3
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Iptacopan	I.6
Tabelle 3: Iptacopan – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.9
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Iptacopan	I.11
Tabelle 5: Iptacopan – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.20
Tabelle 6: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Iptacopan vs. C5-Inhibitor (Eculizumab oder Ravulizumab)	I.25
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Iptacopan vs. C5-Inhibitor (Eculizumab oder Ravulizumab)	I.27

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
C5	Komplementfaktor 5
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
Hb	Hämoglobin
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
PNH	paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
ULN	obere Normgrenze

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.

I 2 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 4 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 4: 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) [2] 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 [3], 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 [4] 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 [5]. 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 Minstdauer 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 in einem gemeinsamen Berichtsteil.

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Iptacopan (Stand zum 02.10.2025)
- bibliografische Recherche zu Iptacopan (letzte Suche am 18.09.2025)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Iptacopan (letzte Suche am 18.09.2025)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Iptacopan (letzte Suche am 02.10.2025)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Iptacopan (letzte Suche am 18.12.2025), Suchstrategien siehe I Anhang A

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.

Auf Grundlage der Informationsbeschaffung des pU (bei der Studienselektion eingeschränkt auf die Wirkstoffe Eculizumab und Ravulizumab als Vergleichstherapie) identifiziert der pU die Studie APPLY-PNH [6-13] zum direkten Vergleich von Iptacopan mit Eculizumab oder Ravulizumab. Dabei legt der pU Daten zu einer Teilpopulation von vorbehandelten Patientinnen und Patienten vor (entsprechend der von ihm gebildeten 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; siehe Kapitel I 2), die er für die Bewertung des Zusatznutzens von Iptacopan heranzieht.

Die vom pU vorgelegten Daten sind nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen zu treffen, da die Therapie im Vergleichsarm der Studie APPLY-PNH nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA für vorbehandelte Patientinnen und Patienten (Fragestellung 2) entspricht. Für Patientinnen und Patienten ohne Vorbehandlung (Fragestellung 1) legt der pU keine Daten vor. Somit liegen für beide Fragestellungen keine (geeigneten) Daten zum Vergleich von Iptacopan mit den vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapien vor. Dies wird im Folgenden begründet. Zur Charakterisierung der vom pU vorgelegten und nachfolgend beschriebenen Studie APPLY-PNH siehe auch Tabelle 6 und Tabelle 7 in I Anhang B.

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 $< 10 \text{ g/dl}$ aufwiesen. Geplant war zudem, anteilig etwa 40 % Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Erythrozytentransfusion in den letzten 6 Monaten vor Randomisierung einzuschließen. Ausgeschlossen waren Patientinnen und Patienten mit hämatopoetischer Stammzelltransplantation in der Vorgeschichte, wie auch Patientinnen und Patienten mit Knochenmarksversagen (Retikulozyten $< 100 \times 10^9/\text{l}$, Thrombozyten $< 30 \times 10^9/\text{l}$, Neutrophile Granulozyten $< 500 \times 10^6/\text{l}$). 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. Die Extensionsphase wird im Folgenden nicht weiter beschrieben.

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. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach der bisherigen Behandlung (Eculizumab vs. Ravulizumab) sowie der Transfusionshistorie in den letzten 6 Monaten vor Randomisierung (Transfusion erhalten vs. keine Transfusion erhalten). In Modul 4 D legt der pU Daten zu einer Teilpopulation zum finalen Datenschnitt vom 06.03.2023 der Studie APPLY-PNH (n = 44 im Interventionsarm und n = 22 im Vergleichsarm) vor. Weitergehende Informationen zur Bildung dieser Teilpopulation finden sich weiter unten.

Die Behandlung mit Iptacopan erfolgte in einer Dosierung von 2-mal täglich 200 mg und entspricht der empfohlenen Dosierung gemäß Fachinformation [14]. Die Behandlung mit Eculizumab oder Ravulizumab im Vergleichsarm erfolgte als intravenöse Infusion gemäß dem schon vor Studieneinschluss bestehenden Behandlungsschema (siehe auch Tabelle 7 in I Anhang B) und entsprach weitgehend den Vorgaben der jeweiligen Fachinformationen [15,16]. Dosisanpassungen gemäß Fachinformation z. B. in Form einer Anpassung des Dosisintervalls waren in der Studie jedoch nicht vorgesehen.

Ko-primäre Endpunkte waren die Erhöhung des Hb-Werts um $\geq 2 \text{ g/dl}$ und die Erhöhung des Hb-Werts auf $\geq 12 \text{ g/dl}$, 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 (siehe Tabelle 4) 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.

Vorgehen des pU: vorgelegte Teilpopulation – Subpopulation c

Wie in Kapitel I 2 beschrieben, unterteilt der pU die Fragestellung 2 des G-BA in Abhängigkeit vom Vorliegen einer klinisch relevanten extravasalen Hämolyse in die Subpopulationen b und c. Ausgehend von der Definition der klinisch relevanten extravasalen Hämolyse gemäß DGHO [2] – symptomatische Anämie mit oder ohne Transfusionsbedarf für mindestens 3 Monate unter Therapie mit C5-Inhibitoren (z. B. Eculizumab oder Ravulizumab) bei gleichzeitig bestehender signifikanter Retikulozytose und Hämolysezeichen – gibt der pU an, im Kontext seiner Studie APPLY-PNH Kriterien anzulegen, um die Patientinnen und Patienten mit klinisch relevanter extravasaler Hämolyse (Therapieumstellung indiziert) zu definieren. So soll eine Zuordnung der Patientinnen und Patienten zu den Subpopulationen b (klinisch relevante extravasale Hämolyse) und c (keine klinisch relevante extravasale Hämolyse) ermöglicht werden. Diese folgenden Kriterien wurden nach Angaben des pU mit klinischen Experten, die an der Studie beteiligt waren, inhaltlich abgestimmt:

- Kriterium 1: Residuale Anämie wurde als mittlerer Hb-Wert von < 10 g/dl definiert
- Kriterium 2: Retikulozytose wurde als Retikulozyten > obere Normgrenze (upper limit of normal, ULN; $[123 \times 10^9/l]$) definiert; entspricht dem Grenzwert des Zentrallabors der Studie
- Kriterium 3: Symptomatik wurde definiert anhand in der Studie APPLY-PNH per Patientenbefragung durch die Prüferin bzw. den Prüfer erhobener PNH-Symptome (rötlicher oder colafarbener Urin / Hämoglobinurie, Fatigue, Dyspnoe, Dysphagie, Brustkorbschmerz, Abdominalschmerz und erektile Dysfunktion) und Ausprägungen der Symptome (keine, mild, moderat oder schwer). Der pU hat in Abstimmung mit klinischen Experten für diese Symptome jeweils Schwellenwerte definiert, ab denen von klinisch

relevanten Symptomen im Sinne einer klinisch relevanten extravasalen Hämolyse ausgegangen werden soll.

Klinisch relevante Symptome setzen das Vorhandensein von mindestens 1 der folgenden moderaten oder schweren Symptome voraus: rötlicher oder colafarbener Urin / Hämoglobinurie, Fatigue, Dysphagie, erektile Dysfunktion, bzw. mindestens 1 der folgenden milden, moderaten oder schweren Symptome voraus: Abdominalschmerz, Brustkorbschmerz, Dyspnoe.

Aus Sicht des pU liegt eine klinisch relevante extravasale Hämolyse bei Erfüllung aller 3 Kriterien vor und diese Patientinnen und Patienten werden der von ihm definierten Subpopulation b zugeteilt. Patientinnen und Patienten mit Anämie, aber keiner klinisch relevanten extravasalen Hämolyse – entweder weil keine Retikulozytose und / oder keine klinisch relevante Symptomatik vorliegt – werden der von ihm definierten Subpopulation c zugeteilt. Für die Subpopulation c (n = 44 im Interventionsarm und n = 22 im Vergleichsarm) legt der pU in Modul 4 D Auswertungen vor.

Bewertung der vom pU vorgelegten Subpopulation c

Unabhängig davon, dass die Studie APPLY-PNH keinen Vergleich mit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglicht (siehe oben), bestehen weitere Kritikpunkte an dem Vorgehen des pU.

- Für das Vorliegen einer klinisch relevanten extravasalen Hämolyse gibt es keine klaren Kriterien: Die DGHO [2] definiert keine konkreten Kriterien oder Schwellenwerte zu Symptomen und Retikulozytose, die eine Umstellung der Therapie erforderlich machen.
- In der Subpopulation c sind zu einem relevanten Anteil Patientinnen und Patienten mit relevanter Symptomatik enthalten, für die eine Umstellung ihrer Therapie potenziell angezeigt gewesen wäre. Unter anderem hatten:
 - etwa 14 % der Patientinnen und Patienten in Subpopulation c eine, laut Einschätzung des pU, klinisch relevante Symptomatik und wurden nur aufgrund einer fehlenden Retikulozytose nicht zu Subpopulation b (Therapieumstellung angezeigt) gezählt (ca. 11 % im Interventionsarm vs. ca. 18 % im Vergleichsarm).
 - etwa 32 % der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und etwa 36 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm eine Fatigue mit milder Ausprägung.
 - etwa 48 % der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und etwa 55 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm Erythrozytentransfusionen in den 6 Monaten vor Randomisierung erhalten. Im Median waren dies im Interventionsarm 3,0 und im Vergleichsarm 2,5 Erythrozytentransfusionen. Der pU beschreibt in Modul 4 D des Dossiers, dass Transfusionen in der Regel aufgrund von Symptomen verabreicht werden.

- Angenommen, dass bei den Patientinnen und Patienten der Subpopulation c tatsächlich keine Indikation zur Umstellung bestand, ist unklar, warum im Interventionsarm eine Therapieumstellung auf Iptacopan erfolgte.

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Iptacopan als Monotherapie im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit PNH, die eine hämolytische Anämie aufweisen, liegen keine geeigneten Daten vor. Damit ergibt sich für beide Fragestellungen jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Iptacopan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Iptacopan im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: 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			

Die oben beschriebene Einschätzung entspricht für Fragestellung 1 der des pU. Für Fragestellung 2 entspricht die Einschätzung der des pU für die von ihm definierte Subpopulation b (Patientinnen und Patienten mit klinisch relevanter extravasaler Hämolyse), weicht jedoch von der Einschätzung des pU für die von ihm definierte Subpopulation c (Patientinnen und Patienten ohne klinisch relevante extravasale Hämolyse) insofern ab, als der pU für diese Patientinnen und Patienten einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Iptacopan ableitet.

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.

I 6 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Schubert J, Bettelheim P, Brümmendorf TH et al. Onkopedia Leitlinie - Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH) - Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen (Stand Sept. 2024). 2024.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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) [online]. 2024 [Zugriff: 20.02.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-11058/2024-12-19_AM-RL-XII_Iptacopan_D-1075_TrG.pdf.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2025-B-246. 2025.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Crovalimab (Markteinführung: Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie, ≥ 12 Jahre, ≥ 40 kg); zweckmäßige Vergleichstherapie [online]. 2025 [Zugriff: 19.02.2026]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1127/#zweckmaessige-vergleichstherapie>.
6. Novartis. 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; CLNP023C12302; Clinical Study Report (Final analysis) [unveröffentlicht]. 2023.
7. Novartis. 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; CLNP023C12302; Supplementary Report (Updated results for the 24-week primary and secondary efficacy analyses) [unveröffentlicht]. 2023.
8. Novartis. 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; CLNP023C12302; Clinical Study Report (Primary endpoint analysis) [unveröffentlicht]. 2023.

9. Novartis. 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; CLNP023C12302; Exploratory Patient-reported Outcomes report [unveröffentlicht]. 2023.
10. Peffault de Latour R, Röth A, Kulasekararaj AG et al. Oral Iptacopan Monotherapy in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. N Engl J Med 2024; 390(11): 994-1008.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2308695>.
11. Risitano AM, Kulasekararaj AG, Scheinberg P 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. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(25\)00081-X](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(25)00081-X).
12. Novartis Pharma. 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 [online]. [Zugriff: 30.12.2025]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004665-40.
13. Novartis Pharmaceuticals. Study of Efficacy and Safety of Twice Daily Oral LNP023 in Adult PNH Patients With Residual Anemia Despite Anti-C5 Antibody Treatment (APPLY-PNH) [online]. 2024 [Zugriff: 30.12.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04558918>.
14. Novartis Pharma. Fabhalta 200 mg Hartkapseln [online]. 09.2025 [Zugriff: 15.12.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
15. Alexion. Soliris 300mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 07.2025 [Zugriff: 16.12.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
16. Alexion. Ultomiris [online]. 09.2025 [Zugriff: 16.12.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de>.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

Suche zu Iptacopan

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
iptacopan OR LNP-023 [Other terms]

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
iptacopan* OR LNP-023 OR LNP023 OR (LNP 023)

3. Clinical Trials Information System (CTIS)

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
iptacopan, LNP-023, LNP023 [Contain any of these terms]

I Anhang B Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie

Tabelle 6: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Iptacopan vs. C5-Inhibitor (Eculizumab oder Ravulizumab) (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
APPLY-PNH ^b	RCT, offen, parallel	erwachsene Patientinnen und Patienten mit PNH ^c ▪ residuale Anämie (mittlerer Hb < 10 g/dl^d) ▪ seit ≥ 6 Monaten mit einem C5-Inhibitor (Eculizumab oder Ravulizumab) behandelt^e	Iptacopan (N = 62) Eculizumab oder Ravulizumab ^f (N = 35) vom pU ausgewertete Teilpopulation ^g : Iptacopan (n = 44) Eculizumab oder Ravulizumab ^f (n = 22)	Screening: bis zu 8 Wochen Behandlung und Beobachtung ^{b, h} : 24 Wochen	39 Zentren in: Brasilien, Deutschland, Frankreich, Italien, Japan, Niederlande, Spanien, Südkorea, Taiwan, Tschechien, Vereinigtes Königreich, USA 01/2021 – 03/2023 Datenschnitte: 26.09.2022 ⁱ 06.03.2023 ^j	ko-primär: ▪ Hb-Erhöhung um ≥ 2 g/dl^k ▪ Hb-Erhöhung auf ≥ 12 g/dl^k jeweils bei gleichzeitiger Vermeidung von Erythrozytentransfusionen sekundär: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

Tabelle 6: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Iptacopan vs. C5-Inhibitor (Eculizumab oder Ravulizumab) (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
a. Die Angaben zu Endpunkten beziehen sich auf die randomisierte Behandlungsphase über 24 Wochen. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben basierend auf den Informationen des pU aus Modul 4 D. b. Die Studie besteht aus 2 Studienphasen: einer 24-wöchigen randomisierten Behandlungsphase und einer anschließenden 24-wöchigen Extensionsphase, in der Patientinnen und Patienten beider Studienarme Iptacopan erhielten. Die Extensionsphase wird in der folgenden Tabelle nicht dargestellt. c. bestätigt mittels Durchflusszytometrie, mit Klongröße $\geq 10\%$ (Granulozyten / Monozyten) d. dokumentiert durch ≥ 2 Messungen über einen Zeitraum von ≥ 4 Monaten vor Screening und bestätigt durch das Zentrallabor während des Screenings (bei Patientinnen und Patienten ohne Erythrozytentransfusion während des Screenings durch 2 Messungen im Abstand von bis zu 8 Wochen [mittlerer Hb-Wert < 10 g/dl] und bei Patientinnen und Patienten mit Erythrozytentransfusion während des Screenings durch 1 Messung [Hb-Wert < 10 g/dl] bei der 1. Screening-Visite) e. Zudem sollten gemäß Studienplanung etwa 40 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten in den letzten 6 Monaten vor Randomisierung mindestens 1 Erythrozytentransfusion erhalten haben. f. Fortsetzung der Behandlung mit dem vor Randomisierung erhaltenen Wirkstoff g. vom pU im Dossier als Subpopulation c bezeichnet: Patientinnen und Patienten, die nach Behandlung mit Eculizumab oder Ravulizumab für mindestens 3 Monate nach wie vor anämisch sind und bei denen gemäß vom pU angelegten Kriterien keine klinisch relevante extravasale Hämolyse vorliegt h. Die Patientinnen und Patienten konnten aus der 24-wöchigen randomisierten Behandlungsphase in die Extensionsphase der Studie übergehen. Für alle anderen Patientinnen und Patienten endete die Studie nach der 24-wöchigen Behandlungsperiode, wobei nur SUEs bis zu 30 Tage nach letzter Visite nachbeobachtet wurden. i. gemäß Studienprotokoll geplant nachdem alle Patientinnen und Patienten die Tag-168-Visite am Ende der randomisierten Studienphase absolviert bzw. die Teilnahme an der Studie vorzeitig beendet hatten j. Gemäß Studienprotokoll finaler Datenschnitt, geplant nachdem alle Patientinnen und Patienten die Tag-336-Visite am Ende der Extensionsphase absolviert bzw. die Teilnahme an der Studie vorzeitig beendet hatten; die Datenbank zu diesem Datenschnitt wurde nach Datenbankschluss noch einmal geöffnet, um Korrekturen vorzunehmen. Die im Dossier vorgelegten Analysen basieren auf dieser nachträglich korrigierten Fassung der Datenbank. k. zwischen Tag 126 und Tag 168 und in Abwesenheit von Erythrozytentransfusionen zwischen Tag 14 und Tag 168 C5: Komplementfaktor 5; Hb: Hämoglobin; n: vom pU ausgewertete Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PNH: paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Iptacopan vs. C5-Inhibitor (Eculizumab oder Ravulizumab) (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
APPLY-PNH	Iptacopan 200 mg oral 2-mal täglich ^a	Eculizumab 900 mg i. v. alle 14 ± 2 Tage ^b oder Ravulizumab 3000–3600 mg i. v. alle 8 Wochen ^c
Dosisanpassung: Dosisanpassungen waren in beiden Studienarmen nicht vorgesehen.		
Vorbehandlung <u>erforderlich:</u> ▪ Eculizumab oder Ravulizumab in stabiler Dosis und stabilem Dosierungsintervall für ≥ 6 Monate vor Randomisierung ▪ Impfung gegen <i>Neisseria meningitidis</i>, <i>Streptococcus pneumoniae</i> und <i>Haemophilus influenzae</i> vor der 1. Dosis der Studienmedikation <u>nicht erlaubt:</u> ▪ hämatopoetische Stammzelltransplantation		
Erlaubte Vor- und Begleitbehandlung ▪ folgende Wirkstoffe nur bei einem stabilen Therapieregime für die jeweiligen Zeiträume vor Screening: ▫ Erythropoese-stimulierende Wirkstoffe oder Immunsuppressiva für ≥ 8 Wochen ▫ systemische Kortikosteroide (< 1 mg/kg) zur Behandlung hämatologischer Erkrankungen für ≥ 4 Wochen ▫ Vitamin-K-Antagonisten (z. B. Warfarin) für ≥ 4 Wochen ▫ niedermolekulares Heparin sowie die direkten oralen Antikoagulanzen^d Rivaroxaban, Apixaban und Edoxaban für ≥ 4 Wochen ▫ Eisenpräparate, Vitamin B12 oder Folsäure für ≥ 4 Wochen ▫ HIF-Prolylhydroxylase-Inhibitoren wie Roxadustat für ≥ 8 Wochen ▪ sensitive OATP1B1-Substrate und OATP1B1-Substrate mit geringer therapeutischer Breite^d ▪ Notfall-Medikation zur Behandlung schwerwiegender Komplikationen (z. B. Thrombose) und signifikanter Durchbruchhämolyse, die nach Einschätzung der Prüferin / des Prüfers einer Notfall-Medikation bedürfen		
Nicht erlaubte Begleitbehandlung (im Interventionsarm) ▪ Arzneimittel mit Einfluss auf mehrere Eliminationswege von Iptacopan (z. B. Gemfibrozil) ▪ starke CYP2C8-Inhibitoren (z. B. Clopidogrel) ▪ sensitive P-Glykoprotein-Substrate sowie P-Glykoprotein-Substrate mit geringer therapeutischer Breite wie z. B. Digoxin, Quinidin, Paclitaxel, Fentanyl und Phenytoin^e		

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Iptacopan vs. C5-Inhibitor (Eculizumab oder Ravulizumab) (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
a. Die erste Dosis Iptacopan sollte 7 bis 8 Tage nach der letzten Eculizumab-Infusion bzw. 41 bis 43 Tage nach der letzten Ravulizumab-Infusion verabreicht werden. b. Behandlung gemäß Zulassung; Patientinnen und Patienten sollten das vor Randomisierung etablierte Therapieregime (Dosis und Dosierungsintervall) für die Studiendauer beibehalten. Zum Zeitpunkt der Randomisierung erhielten die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm der Teilpopulation eine Eculizumab-Dosis von im Median 900 mg. Ausgeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit einem Dosierungsintervall von 11 Tagen oder weniger. c. Behandlung gemäß Zulassung; Patientinnen und Patienten sollten das vor Randomisierung etablierte Therapieregime (Dosis und Dosierungsintervall) für die Studiendauer beibehalten. Zum Zeitpunkt der Randomisierung erhielten die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm der Teilpopulation eine Ravulizumab-Dosis von im Median 3300 mg. Ausgeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit einem Dosierungsintervall von weniger als 8 Wochen. d. in Kombination mit Iptacopan mit Vorsicht anzuwenden e. Wenn keine Behandlungsalternative besteht, wird eine zeitlich versetzte Verabreichung empfohlen; Ausnahme: Dabigatran sollte generell nicht mit Iptacopan kombiniert werden. C5: Komplementfaktor 5; CYP2C8: Cytochrom-P450-Enzym; HIF: Hypoxie-induzierter Faktor; i. v.: intravenös; OATP: Organic Anion-Transporting Polypeptide; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

I Anhang C Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„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.“*

Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis	II.3
II Abbildungsverzeichnis	II.4
II Abkürzungsverzeichnis	II.5
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 D, Abschnitt 3.2).....	II.6
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.6
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.7
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.7
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.7
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.10
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.12
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.12
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	II.13
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 D, Abschnitt 3.3)	II.14
II 2.1 Behandlungsdauer	II.15
II 2.2 Verbrauch.....	II.15
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	II.15
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.15
II 2.5 Jahrestherapiekosten.....	II.16
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.17
II 2.7 Versorgungsanteile	II.19
II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 D, Abschnitt 3.6).....	II.20
II 4 Literatur	II.21

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.13
Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.17

II Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.7

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
C5	Komplementfaktor 5
EVH	extravasale Hämolyse
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10-GM	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10, German Modification (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation)
InGef	Institut für angewandte Gesundheitsforschung
PNH	paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie
pU	pharmazeutischer Unternehmer
ULN	obere Normgrenze

II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 D, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 D (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt die paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH) nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert er korrekt gemäß der Fachinformation [1]. Demnach wird Iptacopan angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit PNH, die eine hämolytische Anämie aufweisen.

Die Zielpopulation unterteilt sich aufgrund der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie in

- Erwachsene mit PNH, die eine hämolytische Anämie aufweisen und nicht vorbehandelt sind (Fragestellung 1) und
- Erwachsene mit PNH, die nach wie vor eine hämolytische Anämie aufweisen und vorbehandelt sind (Fragestellung 2).

Von den Angaben des G-BA abweichend unterteilt der pU die Zielpopulation in

- Erwachsene mit PNH, die eine Hämolyse mit einem oder mehreren klinischen Symptomen haben (ohne Vorbehandlung) (siehe Fragestellung 1),
- Erwachsene mit PNH, die nach Behandlung mit Eculizumab oder Ravulizumab für mindestens 3 Monate nach wie vor anämisch sind mit klinisch relevanter extravasaler Hämolyse (Patientengruppe 2a) und
- 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 (Patientengruppe 2b).

Es wird auf Basis von Angaben des G-BA 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.

Ferner wird für das vorliegende Anwendungsgebiet davon ausgegangen, dass eine allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie mit Iptacopan nicht angezeigt ist. Des Weiteren wird für die Patientinnen und Patienten der Fragestellung 2 eine hinreichend lange

Beobachtungsdauer in Bezug auf die Beurteilung des Ansprechens nach der initialen Behandlung mit einem Komplementfaktor-5(C5)-Inhibitor vorausgesetzt.

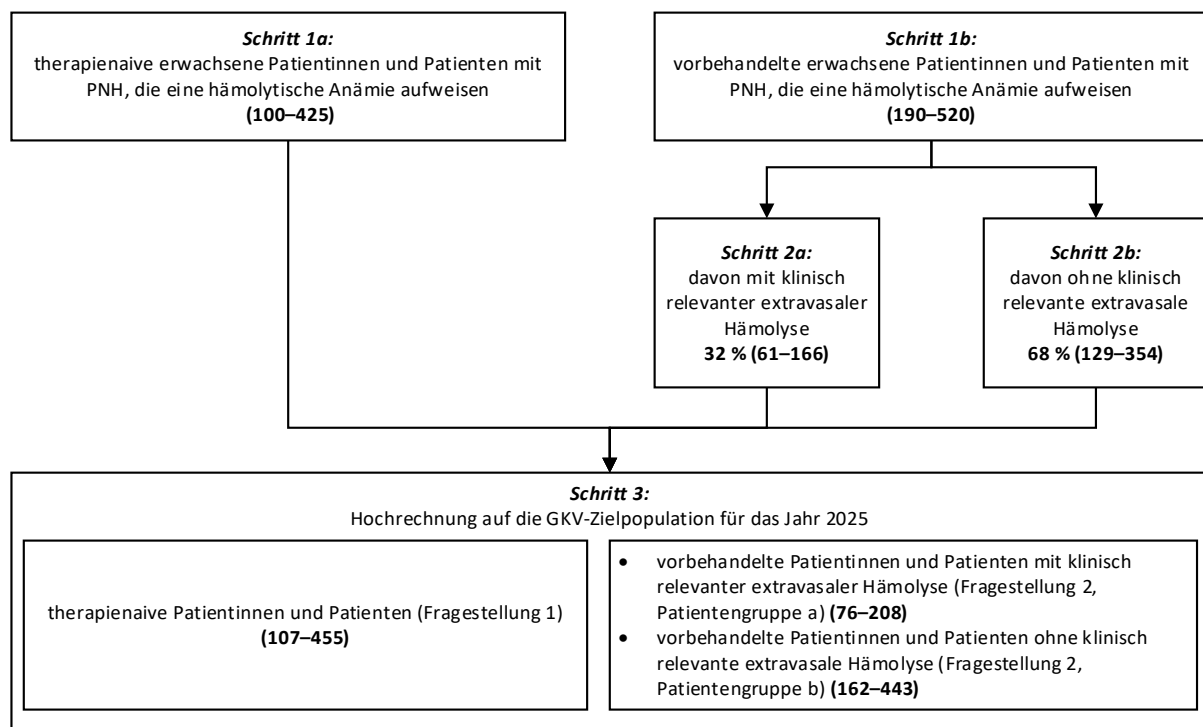
II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Laut pU besteht trotz bereits verfügbarer Therapieoptionen und Fortschritte in der Behandlung der PNH weiterhin der Bedarf einer optimierten Therapie, insbesondere im Hinblick auf teilweise unzureichende Behandlungsergebnisse und reduzierte Lebensqualität aufgrund von Durchbruchhämolysen und persistierenden Anämien.

II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU schätzt die Anzahl an Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenkasse (GKV) über mehrere Schritte. Das Vorgehen des pU wird in Abbildung 1 zusammengefasst und nachfolgend beschrieben.



Angabe der Anzahl an Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; PNH: paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritte 1a und 1b: therapienaive bzw. vorbehandelte Erwachsene mit PNH, die eine hämolytische Anämie aufweisen

Der pU stützt sich bei der Bestimmung der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit PNH, die eine hämolytische Anämie aufweisen, auf den G-BA-Beschluss zu Iptacopan aus dem Jahr 2024 [2].

Darin wurden folgende Patientenzahlen für die GKV-Zielpopulation aus den Beschlüssen des G-BA zu den Verfahren von Pegcetacoplan [3,4] aus den Jahren 2022 und 2024 zugrunde gelegt:

- therapienaive Erwachsene mit PNH, die eine hämolytische Anämie aufweisen: ca. 100 bis 425 Patientinnen und Patienten (Patientengruppe 1) und
- vorbehandelte Erwachsene mit PNH, die eine hämolytische Anämie aufweisen: ca. 190 bis 520 Patientinnen und Patienten (Patientengruppe 2).

Dabei umfassen die jeweiligen Anwendungsgebiete in den zugehörigen Verfahren zu Pegcetacoplan in Patientengruppe 1 erwachsene Patientinnen und Patienten mit PNH, die eine hämolytische Anämie aufweisen und zuvor nicht mit einem Komplementinhibitor behandelt wurden [5] und in Patientengruppe 2 erwachsene Patientinnen und Patienten, die nach Behandlung mit einem C5-Inhibitor (Eculizumab bzw. Ravulizumab) für mindestens 3 Monate nach wie vor anämisch sind [6].

Die Herleitungen dieser Patientenzahlen basieren im Wesentlichen auf einer beauftragten Analyse von GKV-Abrechnungsdaten der Forschungsdatenbank des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung Berlin (InGef) aus dem Jahr 2019 [5,6]. Eine ausführliche Beschreibung der Herleitung kann den entsprechenden Dossierbewertungen [7,8] entnommen werden.

Diese Patientenzahlen der jeweiligen Patientengruppen setzt der pU für Schritt 1a (therapienaive Erwachsene, die eine hämolytische Anämie aufweisen) sowie Schritt 1b (vorbehandelte Erwachsene, die eine hämolytische Anämie aufweisen) an.

Schritte 2a und 2b: Patientinnen und Patienten mit bzw. ohne klinisch relevante extravasale Hämolyse

Der pU nimmt eine zusätzliche Unterteilung der vorbehandelten Patientinnen und Patienten nach Vorliegen einer klinisch relevanten extravasalen Hämolyse (EVH) vor. Er orientiert sich dabei an der Definition einer klinisch relevanten EVH gemäß den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie [9]. Den Angaben des pU zufolge spezifiziert er diese im Kontext der Zulassungsstudie von Iptacopan „APPLY-PNH“ mit Hilfe eines mit Experten abgestimmten Kriterienkatalogs entsprechend des Vorliegens der folgenden 3 Kriterien:

- residuale Anämie (mittlerer Hämoglobinwert < 10 g/dl),
- Retikulozytose (Retikulozyten > upper limit of normal [ULN] $123 \times 10^9/l$) und
- Vorliegen einer Symptomatik im Sinne einer EVH:
 - mindestens 1 der folgenden PNH-Symptome (moderat oder schwer):
 - rötlicher oder colafarbener Urin / Hämoglobinurie,
 - Fatigue,
 - Dysphagie,
 - erektile Dysfunktion, oder
 - mindestens 1 der folgenden PNH-Symptome (mild, moderat oder schwer):
 - Abdominalschmerz,
 - Brustkorbschmerz,
 - Dyspnoe.

Da in der Studie grundsätzlich nur Patientinnen und Patienten mit residualer Anämie eingeschlossen wurden, zieht der pU das Vorliegen einer Retikulozytose und der oben beschriebenen Symptomatik als entscheidende Kriterien für eine bestehende EVH heran.

Von insgesamt 97 Studienteilnehmerinnen und -teilnehmern lag bei 32 % (n = 31) zu Baseline eine Retikulozytose und Symptomatik vor (Schritt 2a).

Bei 68 % (n = 66) der Patientinnen und Patienten lag keine Retikulozytose und / oder keine Symptomatik (Schritt 2a) vor.

Der pU überträgt die jeweiligen Anteilswerte (32 % bzw. 68 %) auf die Patientenzahl aus Schritt 1b und berechnet für

- Schritt 2a eine Anzahl von 61 bis 166 Patientinnen und Patienten, die nach Behandlung mit Eculizumab oder Ravulizumab für mindestens 3 Monate nach wie vor anämisch sind mit klinisch relevanter EVH und für
- Schritt 2b eine Anzahl von 129 bis 354 Patientinnen und Patienten, die nach Behandlung mit Eculizumab oder Ravulizumab für mindestens 3 Monate nach wie vor anämisch sind und bei denen keine klinisch relevante EVH vorliegt.

Schritt 3: Hochrechnung auf die GKV-Zielpopulation im Jahr 2025

Da die Anzahlen der Patientinnen und Patienten in den vorangegangenen Schritten auf Angaben aus Beschlüssen aus den Jahren 2022 und 2024 basieren [10,11], rechnet der pU die Anzahlen der Patientinnen und Patienten aus den Schritten 1a und 2 auf die

GKV-Zielpopulation im Jahr 2025 anhand von Wachstumsraten hoch. Für die Prognose der GKV-Zielpopulation der Jahre 2023 und 2024 zieht er eine Analyse von GKV-Abrechnungsdaten der InGef-Forschungsdatenbank heran, die bereits im Verfahren zu Iptacopan aus dem Jahr 2024 [12-14] vorgelegt wurde. Basierend auf den Anzahlen an Patientinnen und Patienten mit PNH in der deutschen Gesamtbevölkerung der Jahre 2021 (n = 1847) und 2022 (n = 1998) berechnet er eine jährliche Wachstumsrate von 8,18 %.

Für das Jahr 2025 nimmt der pU eine rückläufige Wachstumsrate von 7 % an. Übertragen auf die Ergebnisse der Schritte 1a (Extrapolation von 2024 bis 2025) und 2 (Extrapolation von 2022 bis 2025) prognostiziert er anhand dieser Wachstumsraten für das Jahr 2025 Anzahlen von

- 107 bis 455 Patientinnen und Patienten, die eine hämolytische Anämie aufweisen und nicht vorbehandelt sind (Fragestellung 1)
- 76 bis 208 Patientinnen und Patienten, die nach Behandlung mit Eculizumab oder Ravulizumab für mindestens 3 Monate nach wie vor anämisch sind mit klinisch relevanter extravasaler Hämolyse (Patientengruppe 2a) und
- 162 bis 443 Patientinnen und Patienten, 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 (Patientengruppe 2b).

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU zur Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch nachvollziehbar.

Der pU nimmt eine zusätzliche Unterteilung der vorbehandelten Patientinnen und Patienten nach Vorliegen einer EVH vor. Dies ist gemäß den Fragestellungen auf Basis der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht notwendig. Vor diesem Hintergrund wird ausschließlich die Gesamtanzahl der vorbehandelten Patientinnen und Patienten (siehe Schritt 1b) kommentiert und die Aufteilung nach EVH (siehe Schritte 2a und 2b) bleibt im folgenden Abschnitt unkommentiert.

Insgesamt sind die vom pU angegebenen Spannen für Patientinnen und Patienten der Fragestellung 1 (therapienaiv) und der Fragestellung 2 (vorbehandelt) als unsicher zu bewerten. Die maßgeblichen Gründe für diese Bewertung werden im Folgenden dargestellt.

Zu Schritt 1: Erwachsene mit PNH, die eine hämolytische Anämie aufweisen

Wie in den zugehörigen Dossierbewertungen zu Pegcetacoplan beschrieben [7,8], besteht mit Blick auf die zugrundeliegende Routinedatenanalyse Unsicherheit hinsichtlich der Operationalisierung des Anteils der Patientinnen und Patienten mit PNH mit einer hämolytischen Anämie. Diese Bewertung ist insbesondere auf die Auswahl der in der Analyse

dafür herangezogenen ICD-Codes zurückzuführen. Auch mit Bezug auf die Verwendung der Quelle Höchsmann et al. auf Basis des PNH-Registers [15] in den Verfahren zu Pegcetacoplan (verwendet für die Obergrenze des Anteils mit hämolytischer Anämie in der Berechnung zu den therapienaiven Patientinnen und Patienten [8]) liegt Unsicherheit vor. Dies liegt daran, dass das Vorliegen einer hämolytischen Anämie auf Basis der Quelle über eine hohe Krankheitsaktivität (HDA) abgebildet wurde, und die Anämie nur ein Teil der HDA-Definition war.

Zudem ist für die Anzahl vorbehandelter Patientinnen und Patienten (Schritt 1b) gemäß den Hinweisen des G-BA im vorliegenden Anwendungsgebiet eine hinreichend lange Beobachtungsdauer in Bezug auf die Beurteilung des Ansprechens nach der initialen Behandlung mit einem C5-Inhibitor zu beachten. In der Zulassungsstudie wurden nur Patientinnen und Patienten mit einer stabilen Behandlung mit Eculizumab oder Ravulizumab für mindestens 6 Monate vor der Randomisierung eingeschlossen [1]. Da diesem Aspekt in der zugrundeliegenden Herleitung nicht Rechnung getragen wurde, könnte die Patientenzahl möglicherweise auch niedriger liegen.

Es ist darauf hinzuweisen, dass sich die Patientenzahlen aus den Beschlüssen und Dossiers zu Pegcetacoplan aus den Jahren 2022 und 2024 ausschließlich auf mit Eculizumab und / oder Ravulizumab vorbehandelte Patientinnen und Patienten beziehen [6,10]. Seither wurden weitere Therapieoptionen wie Crovalimab und Pegcetacoplan zugelassen, die einen Einfluss auf das Versorgungsgeschehen haben können.

Zu Schritt 3: Hochrechnung auf die GKV-Zielpopulation im Jahr 2025

Bei der Hochrechnung der Patientenzahlen auf das Jahr 2025 geht der pU implizit davon aus, dass die aus den Beschlüssen zu Pegcetacoplan zugrunde gelegten Patientenzahlen (siehe Schritte 1a und 1b) sich auf die jeweiligen Jahre der Beschlüsse (2022 und 2024) beziehen. Die Zahlen beziehen sich jedoch jeweils auf das Betrachtungsjahr 2019 [5,6]. Zusätzliche Unsicherheit entsteht dadurch, dass der pU ab dem Jahr 2025 von jährlich abnehmenden Wachstumsraten ausgeht und für das Jahr 2025 eine Wachstumsrate von 7 % zugrunde legt, die lediglich auf einer Annahme des pU ohne Quellenbelege basiert. Die Übertragung der Wachstumsrate auf die Patientinnen und Patienten aus den Schritten 1a und 2 ist daher mit Unsicherheit behaftet.

Einordnung im Vergleich zu bisherigen Verfahren

Im Vergleich zu den Patientenzahlen aus den bereits beschriebenen Verfahren zu Pegcetacoplan (ca. 100 bis 425 therapienaive [4] und ca. 190 bis 520 vorbehandelte [3] Patientinnen und Patienten, siehe Schritt 1), die auch im vorherigen Beschluss zu Iptacopan angesetzt wurden, liegen die Zahlen des pU im Dossier in einer vergleichbaren Größenordnung (therapienaive Patientinnen und Patienten [Fragestellung 1]: 107 bis 455;

vorbehandelte Patientinnen und Patienten [Fragestellung 2]: 238 bis 651 [eigene Berechnung]). Die geringfügig höheren Spannen sind darauf zurückzuführen, dass der pU eine Extrapolation der Patientenzahlen bis ins Jahr 2025 vornimmt.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung (je Fragestellung) keine Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU nimmt an, dass die Zunahme der Prävalenz in den letzten Jahren (vergleiche Schritt 3 in Abschnitt II 1.3.1) auf der Zulassung neuer Therapieoptionen und ein gestiegenes Bewusstsein für die PNH bei Ärztinnen und Ärzten und Patientinnen und Patienten zurückzuführen ist. Für die Jahre 2025 bis 2030 geht er daher von jährlich abnehmenden Wachstumsraten von 7,0 % bis 2,0 % aus. Ausgehend von den von ihm berechneten Patientenzahlen für die GKV-Zielpopulation im Jahr 2025 prognostiziert der pU auf diese Weise einen Anstieg auf 420 bis 1345 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (eigene Berechnung auf Basis der Angaben des pU zu den separat ausgewiesenen Patientengruppen).

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten	Kommentar
Iptacopan	Erwachsene mit PNH, die eine hämolytische Anämie aufweisen ^a , davon	345–1106 ^b	Insgesamt sind die vom pU angegebenen Spannen zu den Patientengruppen beider Fragestellungen als unsicher zu bewerten.
	Patientinnen und Patienten, die nicht vorbehandelt sind (Fragestellung 1)	107–455 ^c	
	Patientinnen und Patienten, die nach wie vor eine hämolytische Anämie aufweisen und vorbehandelt sind (Fragestellung 2) ^d	238–651 ^e	

a. 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.

b. eigene Berechnung (Summe der Patientinnen und Patienten in den für Fragestellung 1 und 2 relevanten Patientengruppen)

c. Angabe des pU

d. gemäß G-BA wird für die Patientinnen und Patienten der Fragestellung 2 eine hinreichend lange Beobachtungsdauer in Bezug auf die Beurteilung des Ansprechens nach der initialen Behandlung mit einem C5-Inhibitor vorausgesetzt.

e. eigene Berechnung (Summe der Patientengruppen 2a (76 bis 208) und Patientengruppe 2b (162 bis 443) des pU)

C5: Komplementfaktor 5; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; PNH: paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie; pU: pharmazeutischer Unternehmer

II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 D, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 D (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat die folgenden zweckmäßigen Vergleichstherapie benannt:

- Erwachsene mit PNH, die eine hämolytische Anämie aufweisen und nicht vorbehandelt sind (Fragestellung 1):
 - Eculizumab oder
 - Ravulizumab
- Erwachsene mit PNH, die nach wie vor eine hämolytische Anämie aufweisen und vorbehandelt sind (Fragestellung 2):
 - Pegcetacoplan oder
 - Eculizumab + Danicopan oder
 - Ravulizumab + Danicopan

Der pU gibt die Behandlungsdauer, den Verbrauch sowie die Kosten ausschließlich für Pegcetacoplan, Eculizumab und Ravulizumab jeweils in der Monotherapie an, sodass die entsprechenden Angaben für Danicopan als möglichen Kombinationspartner für Eculizumab und Ravulizumab (Fragestellung 2) fehlen und eine entsprechende Kommentierung in den Abschnitten II 2.1 bis II 2.4 dazu entfällt.

Die Einteilung in einzelne Fragestellungen und die Zuordnung der Vergleichstherapien entspricht nur teilweise der Festlegung des G-BA. In den nachfolgenden Abschnitten werden die Angaben des pU jeweils für diejenigen Fragestellungen kommentiert und dargestellt, für die sie Bestandteil der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie sind.

Da es sich bei Danicopan um eine Zusatztherapie zu Eculizumab und Ravulizumab handelt, besteht für Eculizumab und Ravulizumab kein Unterschied zwischen den Therapieprotokollen einer Mono- oder Kombinationstherapie. Die Angaben zu Eculizumab und Ravulizumab können daher jeweils auch für die Kombination mit Danicopan herangezogen werden.

Der pU bezieht sich bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten ausschließlich auf die anfallenden Kosten im Rahmen der jeweiligen Erhaltungstherapie, da die PNH eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf darstellt. Dies ist nachvollziehbar.

II 2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Iptacopan und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen den Fachinformationen [1,16-18]. Da in den Fachinformationen keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert ist, wird in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

II 2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Iptacopan und von den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen den Fachinformationen [1,16-18].

Der Verbrauch von Ravulizumab richtet sich bei Erwachsenen nach dem Körpergewicht [16]. Der pU legt für seine Berechnung ein durchschnittliches Körpergewicht einer erwachsenen Person von 77,7 kg gemäß den aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2021 [19] zugrunde.

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Iptacopan und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.10.2025 wieder.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Für Iptacopan und die Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie setzt der pU keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an. Dies ist überwiegend nachvollziehbar.

Die Fachinformationen aller Wirkstoffe mit Ausnahme von Ravulizumab sehen labordiagnostische Kontrollen zur Überwachung der PNH, wie zum Beispiel die regelmäßige Kontrolle auf Anzeichen und Symptome einer Hämolyse, vor [1,16-18]. Es ist jedoch wahrscheinlich, dass diese regelhaft bei PNH-Patientinnen und Patienten erfolgen.

Für Eculizumab und Ravulizumab können zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für die Verabreichung einer Infusion gemäß Einheitlichem Bewertungsmaßstab (EBM) angesetzt werden. Für Eculizumab ist zudem zu beachten, dass gemäß Fachinformation [17] die Überwachung der Patientinnen und Patienten für 1 Stunde nach der Infusion anfällt.

Gemäß Fachinformation [20] wird Pegcetacoplan mithilfe einer Spritzenpumpe oder einem Verabreichungssystem zur Anwendung am Körper (On-Body-Delivery-System) verabreicht. Dabei entstehen Kosten, die der pU nicht veranschlagt.

Für Eculizumab und Ravulizumab setzt der pU für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern Kosten gemäß Hilfstaxe in Höhe von 100 € je Zubereitung an. Die Angaben des pU zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe sind zum aktuellen Sachstand plausibel [21].

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Iptacopan Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. pro Patient in Höhe von 383 152,15 €. Sie bestehen ausschließlich aus Arzneimittelkosten und sind plausibel.

Der pU ermittelt für Eculizumab Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. pro Patient in Höhe von 362 509,28 € bis 483 345,71 € und für Ravulizumab Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. pro Patient in Höhe von 302 509,03 €. Diese bestehen bei beiden Wirkstoffen aus Arzneimittelkosten und Kosten gemäß Hilfstaxe. Die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten und Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel. Für beide Wirkstoffe fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt. Angaben für Danicopan als möglichen Kombinationspartner für Eculizumab und Ravulizumab (Fragestellung 2) fehlen.

Der pU ermittelt für Pegcetacoplan Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. pro Patient in Höhe von 362 401,56 €. Diese bestehen ausschließlich aus Arzneimittelkosten. Die Angabe des pU zu den Arzneimittelkosten ist plausibel. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Zu bewertende Therapie						
Iptacopan	Erwachsene mit PNH, die eine hämolytische Anämie aufweisen	383 152,15	0	0	383 152,15	Die Angaben sind plausibel.
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
Eculizumab	Erwachsene mit PNH, die eine hämolytische Anämie aufweisen und nicht vorbehandelt sind (Fragestellung 1)	360 229,28–480 305,71	0	2280,00–3040,00	362 509,28–483 345,71	Die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten und Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.
Ravulizumab		301 859,03	0	650	302 509,03	
Eculizumab	Erwachsene mit PNH, die nach wie vor eine hämolytische Anämie aufweisen und vorbehandelt sind (Fragestellung 2) ^b	360 229,28–480 305,71	0	2280,00–3040,00	362 509,28–483 345,71	Die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten und Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.
+Danicopan		keine Angabe				
Ravulizumab		301 859,03	0	650,00	302 509,03	Die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten und Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.
+ Danicopan		keine Angabe				

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Pegcetacoplan	siehe oben	362 401,56	0	0	362 401,56	Die Angabe des pU zu den Arzneimittelkosten ist plausibel. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.
a. Angaben des pU 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. C5: Komplementfaktor 5; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; PNH: paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie; pU: pharmazeutischer Unternehmer						

II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU liefert keine quantitativen Angaben zu den erwarteten Versorgungsanteilen. Er geht davon aus, dass aufgrund der Verfügbarkeit anderer Therapieoptionen nur ein Teil der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation mit Iptacopan behandelt wird. Er nimmt an, dass Iptacopan als einzige orale Applikationsform im Anwendungsgebiet invasive Therapieoptionen ersetzen wird. Zudem diskutiert er Kontraindikationen wie eine Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation [1] genannten sonstigen Bestandteile und einen fehlenden Impfschutz gegen verschiedene bekapselte Bakterienstämme und geht davon aus, dass aufgrund dieser Einschränkungen nur sehr wenige Patientinnen und Patienten keine Therapie mit Iptacopan erhalten werden. Der pU geht von einer überwiegend ambulanten Versorgung aus.

II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 D, Abschnitt 3.6)

Ein Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen entfällt, da das zu bewertende Arzneimittel vor dem 01.01.2025 in Verkehr gebracht wurde und somit die Anzahl an Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmern nicht anzugeben ist.

II 4 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Novartis Pharma. Fabhalta 200 mg Hartkapseln [online]. 09.2025 [Zugriff: 15.12.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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) [online]. 2022 [Zugriff: 10.02.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5617/2022-09-15_AM-RL-XII_Pegcetacoplan_D-770_BAnz.pdf.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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) [online]. 2024 [Zugriff: 10.02.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6909/2024-11-22_AM-RL-XII_Pegcetacoplan_D-1045_BAnz.pdf.
5. Swedish Orphan Biovitrum. Pegcetacoplan (Aspaveli); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2024 [Zugriff: 23.02.2026]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1092/#dossier>.
6. Swedish Orphan Biovitrum. Pegcetacoplan (Aspaveli); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2022 [Zugriff: 23.02.2026]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/812/#dossier>.
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pegcetacoplan (paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V; Dossierbewertung [online]. 2022 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/g22-07_pegcetacoplan_bewertung-35a-abs1-satz11-sgb-v_v1-0.pdf.
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pegcetacoplan (paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie, nicht vorbehandelt); Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: 04.09.2024]. URL: <https://doi.org/10.60584/G24-13>.

9. Schubert J, Bettelheim P, Brümmendorf TH et al. Onkopedia Leitlinie - Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH) - Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen (Stand Sept. 2024). 2024.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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.
12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Iptacopan (paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie); Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: 02.10.2024]. URL: <https://doi.org/10.60584/G24-16>.
13. Novartis Pharma. Iptacopan (Fabhalta); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2024 [Zugriff: 23.02.2026]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1095/#dossier>.
14. Wissenschaftliches Institut für Gesundheitsökonomie und Gesundheitsforschung und InGef. Results - Epidemiology and therapy of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in Germany. Stand: 27.02.2024. 2024.
15. Höchsmann B, de Fontbrune FS, Lee JW et al. Effect of eculizumab treatment in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria with or without high disease activity: Real-world findings from the International Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Registry. Eur J Haematol 2022; 109(3): 197-204. <https://doi.org/10.1111/ejh.13773>.
16. Alexion Europe. Fachinformation für ULTOMIRIS (Stand 08/2025). 08.2025.
17. Amgen Technology. Fachinformation für BEKEMV 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand 10/2025). 10.2025.
18. Swedish Orphan Biovitrum. Fachinformation ASPAVELI 1.080 mg Infusionslösung (Stand 05/2025). 05.2025.

19. Statistisches Bundesamt. Gesundheitszustand und -relevantes Verhalten – Körpermaße der Bevölkerung nach Altersgruppen (2021) [online]. 2025 [Zugriff: 06.10.2025]. URL:

<https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/koerpermasse-insgesamt.html>.

20. Sobi. ASPAVELI 1 080 mg Infusionslösung [online]. 01.2026 [Zugriff: 19.02.2026]. URL:

<https://www.fachinfo.de/>.

21. GKV-Spitzenverband, Deutscher Apothekerverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen [online]. 2025 [Zugriff: 02.09.2025].

URL: [https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/2025-06-](https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/2025-06-01_Rechtlich_unverbindliche_Lesefassung_Anlage_3_zur_Hilfstaxe_idF_37.EV.pdf)

[01 Rechtlich unverbindliche Lesefassung Anlage 3 zur Hilfstaxe idF 37.EV.pdf](https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/2025-06-01_Rechtlich_unverbindliche_Lesefassung_Anlage_3_zur_Hilfstaxe_idF_37.EV.pdf).