

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 im Vergleich mit Mycophenolatmofetil in Kombination mit Kortikosteroiden als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit Komplement-3-Glomerulopathie.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Iptacopan

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a, b, c, d}
Erwachsene mit Komplement-3-Glomerulopathie ^e	Mycophenolatmofetil in Kombination mit Kortikosteroiden
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Es wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten eine supportive Therapie der Begleitsymptome (zumindest des Bluthochdrucks und der Ödeme) mit der maximal verträglichen Dosis von ACE-Hemmern / AT1-Antagonisten und – soweit notwendig – mit Diuretika und / oder anderen Blutdrucksenkern erhalten. c. Es wird davon ausgegangen, dass bei Patientinnen und Patienten im geplanten Anwendungsgebiet eine Verlangsamung der Krankheitsprogression angestrebt wird, sodass eine Nierenersatztherapie in Form von Dialyse oder Transplantation für die Patientinnen und Patienten noch nicht umfasst ist. d. Placebo bzw. die unveränderte Fortführung einer unzureichenden Therapie entspricht, wenn noch weitere Optionen einer Therapieoptimierung bestehen, nicht einer zweckmäßigen Vergleichstherapie. e. Iptacopan wird in Kombination mit einem RAS-Inhibitor angewendet oder allein bei Patientinnen und Patienten, die intolerant gegen RAS-Inhibitoren sind oder bei denen ein RAS-Inhibitor kontraindiziert ist. ACE: Angiotensin-konvertierendes Enzym; AT: Angiotensin; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RAS: Renin-Angiotensin-System	

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

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.

Studienpool und Studiendesign

Die Studie APPEAR-C3G wird in Übereinstimmung mit dem pU für die Nutzenbewertung eingeschlossen. Die Studie APPEAR-C3G ist eine abgeschlossene randomisierte, doppelblinde Studie zum Vergleich von Iptacopan mit Placebo. Der pU hat für das Dossier eine Teilpopulation derjenigen Patientinnen und Patienten gebildet, die Mycophenolatmofetil und Glukokortikoide als Vor- und Begleittherapie erhielten (je Studienarm N = 9), um den randomisierten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Sinne eines Add-on Designs zu ermöglichen. Der Einsatz als Add-on Therapie wird als zulassungskonform eingeschätzt und die vom pU für das Dossier ausgewertete Teilpopulation für die Nutzenbewertung herangezogen.

In die Studie APPEAR-C3G wurden Patientinnen und Patienten im Alter von 12 bis 60 Jahren mit Komplement-3-Glomerulopathie eingeschlossen. Da für die Bewertung nur die Erwachsenen-Kohorte relevant ist, bezieht sich die folgende Beschreibung nur auf diese. Die Diagnosestellung wurde durch Nierenbiopsie bestätigt. Patientinnen und Patienten mussten seit ≥ 90 Tagen vor der Randomisierung einen Renin-Angiotensin-System-Inhibitor in maximal empfohlener oder tolerierter Dosis erhalten haben. Weiterhin musste das Protein/Kreatinin-Verhältnis im Urin ≥ 1 g/g und die glomeruläre Filtrationsrate ≥ 30 ml/min/1,73 m² betragen.

Ausgeschlossen waren Patientinnen und Patienten mit Zell- und Organtransplantation einschließlich einer Nierentransplantation, mit interstitieller Fibrose / Tubulusatrophie von > 50 % oder mit schnell fortschreitender sichelförmiger Glomerulonephritis mit einer glomerulären Sichelbildung bei ≥ 50 % der Glomeruli im Nierenbiopsiebefund. Erlaubte Vor- und Begleitbehandlungen mit Glukokortikoiden in einer Dosis von $\leq 7,5$ mg/Tag Prednison-Äquivalent, Mycophenolsäuren und Inhibitoren des Sodium-Glucose Linked Transporter 2 mussten in ihrer Dosierung jeweils seit ≥ 90 Tagen vor Randomisierung stabil sein und sollten während der Studie weiterhin stabil bleiben. Dosisänderungen waren jedoch möglich, wenn dies aufgrund eines unerwünschten Ereignisses oder aus Sicherheitsgründen angezeigt war.

In der Studie APPEAR-C3G wurden insgesamt 74 Patientinnen und Patienten zufällig einer Behandlung mit Iptacopan (N = 38) oder Placebo (N = 36) zugeteilt. Dabei wurde für die hier relevante Erwachsenen-Kohorte ein Verhältnis von 1:1 angesetzt. Innerhalb der verblindeten Behandlungsphase war eine Behandlungsdauer von 6 Monaten vorgesehen. Der primäre Endpunkt war in der Studie APPEAR-C3G die Proteinurie zu Monat 6. Sekundäre Endpunkte umfassen Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

Limitationen der Studie APPEAR-C3G

Einschränkung der Studien- und Teilpopulation

Das zugelassene Anwendungsgebiet von Iptacopan umfasst alle Erwachsenen mit Komplement-3-Glomerulopathie. Aufgrund der Ein- und Ausschlusskriterien war die Studienpopulation jedoch eingeschränkter als die Zulassungspopulation. Patientinnen und Patienten mit einer GFR < 30 ml/min/1,73 m² oder ältere Patientinnen und Patienten wurden beispielsweise ausgeschlossen. Die vom pU vorgelegte und für die Nutzenbewertung herangezogene Teilpopulation ist noch weiter eingeschränkt und sehr klein. Lediglich die Bewertung der Add-on Therapie von Iptacopan zu einer bestehenden Therapie mit Mycophenolatmofetil und Glukokortikoiden ist basierend auf der vorbehandelten Teilpopulation möglich. Es ist jedoch unklar, für welche Patientinnen und Patienten eine Add-on Therapie mit Iptacopan zusätzlich zu Mycophenolatmofetil und Glukokortikoiden in der klinischen Praxis infrage kommt und inwieweit diese spezifische Teilpopulation eine in der Versorgung relevante Teilfragestellung adressiert.

Kurze Studiendauer

Aufgrund der Einschlusskriterien und Charakteristika der Patientinnen und Patienten zu Baseline ist eine 6-monatige Behandlungsphase möglicherweise zu kurz, um bei einem langsamen Progress der Erkrankung eine relevante Veränderung in patientenrelevanten Endpunkten zu erzielen.

Unsicherheit bei der Dosierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Darüber hinaus besteht in der relevanten Teilpopulation der Studie APPEAR-C3G die Unsicherheit, ob es sich bei der immunsuppressiven Hintergrundtherapie, die schon ≥ 90 Tage vor Randomisierung in stabiler Dosierung angewendet wurde, um eine unveränderte Fortsetzung einer unzureichenden Therapie handelt. Angaben zur Dosierung von Mycophenolatmofetil und Glukokortikoiden legt der pU nicht vor. Es wird aus den verfügbaren Angaben insgesamt nicht klar, ob bei den Patientinnen und Patienten weiterer Anpassungsbedarf in Bezug auf die Dosierung der immunsuppressiven Hintergrundtherapie bestand.

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial sowie das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zu allen Endpunkten wird als niedrig eingestuft.

Auf Basis der aus der Studie APPEAR-C3G vorliegenden Informationen können für alle dargestellten Endpunkte maximal Hinweise, beispielsweise auf einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

Ergebnisse

Mortalität

In der relevanten Teilpopulation der Studie APPEAR-C3G traten keine Todesfälle auf. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Iptacopan in Kombination mit Mycophenolatmofetil und Glukokortikoiden im Vergleich mit Mycophenolatmofetil und Glukokortikoiden, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Fatigue (FACIT-Fatigue), Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für die Endpunkte Fatigue (erhoben mittels FACIT-Fatigue) und Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Iptacopan in Kombination mit Mycophenolatmofetil und Glukokortikoiden im Vergleich mit Mycophenolatmofetil und Glukokortikoiden, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

SF-36 körperlicher Summenscore (PCS) und mentaler Summenscore (MCS)

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels SF-36) liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Iptacopan in Kombination mit Mycophenolatmofetil und Glukokortikoiden im Vergleich mit Mycophenolatmofetil und Glukokortikoiden, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs, Abbruch wegen UEs und Infektionen (UEs und SUEs)

In der relevanten Teilpopulation der Studie APPEAR-C3G traten kein Abbruch wegen UEs sowie keine Infektionen (SUE) auf. Für die Endpunkte SUEs und Infektionen (UE) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Iptacopan in Kombination mit Mycophenolatmofetil und Glukokortikoiden im Vergleich mit Mycophenolatmofetil und Glukokortikoiden, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit jeweils nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Iptacopan im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Zusammenfassend gibt es anhand der vorliegenden Daten für Patientinnen und Patienten mit Komplement-3-Glomerulopathie keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Iptacopan

als Add-on Therapie zu bestehender Therapie mit Mycophenolatmofetil und Glukokortikoiden gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Für den Vergleich von Iptacopan als Monotherapie gegenüber einer Therapie mit Mycophenolatmofetil in Kombination mit Kortikosteroiden als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit Komplement-3-Glomerulopathie liegen keine Daten vor. Es ergibt sich für diese Patientinnen und Patienten kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Iptacopan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

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

Tabelle 3: Iptacopan – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a, b, c, d}	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit Komplement-3-Glomerulopathie ^e	Mycophenolatmofetil in Kombination mit Kortikosteroiden	▪ Iptacopan als Add-on Therapie zu Mycophenolatmofetil und Glukokortikoiden: Zusatznutzen nicht belegt (anhand der Ergebnisse der relevanten Studie^f) ▪ Monotherapie Iptacopan: Zusatznutzen nicht belegt (keine relevante Studie^g)
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Es wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten eine supportive Therapie der Begleitsymptome (zumindest des Bluthochdrucks und der Ödeme) mit der maximal verträglichen Dosis von ACE-Hemmern/AT1-Antagonisten und – soweit notwendig – mit Diuretika und / oder anderen Blutdrucksenkern erhalten. c. Es wird davon ausgegangen, dass bei Patientinnen und Patienten im geplanten Anwendungsgebiet eine Verlangsamung der Krankheitsprogression angestrebt wird, sodass eine Nierenersatztherapie in Form von Dialyse oder Transplantation für die Patientinnen und Patienten noch nicht umfasst ist. d. Placebo bzw. die unveränderte Fortführung einer unzureichenden Therapie entspricht, wenn noch weitere Optionen einer Therapieoptimierung bestehen, nicht einer zweckmäßigen Vergleichstherapie. e. Iptacopan wird in Kombination mit einem RAS-Inhibitor angewendet oder allein bei Patientinnen und Patienten, die intolerant gegen RAS-Inhibitoren sind oder bei denen ein RAS-Inhibitor kontraindiziert ist. f. In die Studie APPEAR-C3G wurden (in Bezug auf die für die Fragestellung relevante, vorbehandelte Patientengruppe) nur Patientinnen und Patienten mit GFR ≥ 30 ml/min/1,73 m² und seit mindestens 90 Tagen bestehender und stabiler Therapie mit Mycophenolatmofetil und Glukokortikoiden eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Ergebnisse auf Patientinnen und Patienten mit GFR < 30 ml/min/1,73 m² und Patientinnen und Patienten ohne bestehende oder mit instabiler Therapie mit Mycophenolatmofetil und Glukokortikoiden übertragen werden können. g. Die Fragestellung der Monotherapie von Iptacopan im Vergleich zu einer Therapie mit Mycophenolatmofetil in Kombination mit Kortikosteroiden wurde in der Studie APPEAR-C3G nicht untersucht. ACE: Angiotensin-konvertierendes Enzym; AT: Angiotensin; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GFR: glomeruläre Filtrationsrate; RAS: Renin-Angiotensin-System		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.