

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

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 19. Dezember 2024 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 19. Dezember 2024 (BAnz AT 31.01.2025 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Iptacopan wie folgt ergänzt:**

Iptacopan

Beschluss vom: 19. Dezember 2024
In Kraft getreten am: 19. Dezember 2024
BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 17. Mai 2024):

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 19. Dezember 2024):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Iptacopan ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) in Verbindung mit § 5 Absatz 8 AM-NutzenV unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

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

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Iptacopan als Monotherapie:

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

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

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Iptacopan als Monotherapie:

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Die Daten sind nicht bewertbar.
Morbidität	n. b.	Die Daten sind nicht bewertbar.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Die Daten sind nicht bewertbar.
Nebenwirkungen	n. b.	Die Daten sind nicht bewertbar.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

APPOINT-PNH:

- einarmige Phase-III-Studie
- 24-wöchige Hauptbehandlungsphase und 24-wöchige Extensionsphase

Mortalität

Endpunkt	Iptacopan	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
Gesamtüberleben	Es traten keine Todesfälle auf.	

Morbidität

Endpunkt	Iptacopan	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
Hämoglobinwert-assoziiertes Endpunkt bis Woche 24 (primärer Endpunkt; ergänzend dargestellt)		
Hb-Erhöhung um ≥ 2 g/dl bei gleichzeitiger Transfusionsfreiheit	40	31 (77,5)

¹ Daten aus den Dossierbewertungen des G-BA (veröffentlicht am 1. Oktober 2024) und dem Amendment zur Dossierbewertung vom 28. November 2024 sofern nicht anders indiziert.

Endpunkt	Iptacopan	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
Transfusionsfreiheit von 48 Wochen		
Personen mit Transfusionsfreiheit während der gesamten Studiendauer (Tag 1 bis Woche 48)	40	34 (85)
Durchbruchhämolyse mit Vorliegen von Symptomen (ergänzend dargestellt)		
	40	2 (5,0)
Fatigue (FACIT-Fatigue)^a		
	40	22 (55)
Fatigue (PGIS)^b		
	40	24 (60)
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)^c		
	40	20 (50)
Schwere unerwünschte vaskuläre Ereignisse (MAVE)		
Es traten keine Ereignisse auf.		

Lebensqualität

Endpunkt	Iptacopan	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen^d		
allgemeiner Gesundheitszustand	40	30 (75)
körperliche Funktion	40	24 (60)
Rollenfunktion	40	27 (67,5)
emotionale Funktion	40	22 (55)
kognitive Funktion	40	13 (32,5)
soziale Funktion	40	20 (50)

Nebenwirkungen

Endpunkt MedDRA-Systemorganklassen/UE von besonderem Interesse	Iptacopan	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)	40	37 (92,5)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	40	8 (20)
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)	40	4 (10)
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen	40	0 (0)
Schwere unerwünschte Ereignisse nach MedDRA-Systemorganklasse (mit einer Inzidenz ≥ 10 %)		
Infektionen	40	5 (12,5)
SUEs nach MedDRA-Systemorganklasse (mit einer Inzidenz ≥ 10 %)		
Infektionen	40	5 (12,5)
UEs von besonderem Interesse (mit einer Inzidenz ≥ 10 %)		
Hypersensitivität	40	4 (10)
Schwere oder schwerwiegende Infektionen	40	5 (12,5)
<p>^a Verbesserung um ≥ 8 Punkte. Skala von 0 bis 52. Höhere Werte zeigen geringere Beschwerden an.</p> <p>^b Verbesserung um ≥ 1 Kategorie. Als Verbesserung ist der Wechsel in ≥ 1 tiefere Kategorie definiert.</p> <p>^c Verbesserung um ≥ 15 Punkte. Werte von 0 bis 100; höhere Werte entsprechen einem besseren Gesundheitszustand.</p> <p>^d Verbesserung um ≥ 10 Punkte. Werte von 0 bis 100; höhere Werte entsprechen einer besseren Funktion bzw. Gesundheit/Lebensqualität.</p> <p>Verwendete Abkürzungen: CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EORTC QLQ-C30 = European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D VAS = visuelle Analogskala des European Quality of Life 5-Dimension; FACIT-Fatigue = Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue Scale; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; PGIS = Patient Global Impression of Severity</p>		

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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Es traten keine Todesfälle auf.
Morbidität	↑	Vorteile im Endpunkt Transfusionsfreiheit sowie in den Symptomskalen zur Fatigue und in der Skala zum Gesundheitszustand.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↑	Vorteile in den Skalen zur körperlichen-, emotionalen- und Rollenfunktion sowie in der Skala zum allgemeinen Gesundheitszustand.
Nebenwirkungen	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

Studie APPLY-PNH:

- offene, randomisiert kontrollierte Phase-III-Studie
- Iptacopan **versus** Eculizumab oder Ravulizumab
- 24-wöchige randomisiert kontrollierte Phase und 24-wöchige Extensionsphase

Mortalität

Endpunkt	Iptacopan		Eculizumab oder Ravulizumab		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Gesamtüberleben	Es traten keine Todesfälle auf.				

Morbidität

Endpunkt	Iptacopan		Eculizumab oder Ravulizumab		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) Modellgeschätzter Responderanteil (%) [95%-KI]	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) Modellgeschätzter Responderanteil (%) [95%-KI]	
Hämoglobinwert-assoziierte Endpunkte bis Woche 24 (co-primäre Endpunkte; ergänzend dargestellt)					
Hb-Erhöhung um ≥ 2 g/dl bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung	60	51 (85,0) 82,3 [73,4; 90,2]	35	0 (0) 2,0 [1,1; 4,1]	40,20 [20,73; 74,82] < 0,0001 AD = 80,3 %
Hb-Erhöhung auf ≥ 12 g/dl bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung	60	42 (70,0) 68,8 [58,4; 78,9]	35	0 (0) 1,8 [0,9; 4,0]	38,22 [16,87; 78,63] < 0,0001 AD = 67,0 %

Endpunkt	Iptacopan		Eculizumab oder Ravulizumab		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Transfusionsfreiheit von 24 Wochen^b					
Tag 1 bis Woche 24	62	57 (91,9)	35	17 (48,6)	1,89 [1,34; 2,68] < 0,001 AD = 43,3 %
Durchbruchhämolyse mit Vorliegen von Symptomen (ergänzend dargestellt)					
	62	1 (1,6)	35	6 (17,1)	0,09 [0,01; 0,75] 0,004 AD = 15,5 %
Fatigue (FACIT-Fatigue)^c					
	62	32	31	3	5,33

Endpunkt	Iptacopan		Eculizumab oder Ravulizumab		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
		(51,6)		(9,7)	RR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
					[1,77; 16,06] 0,003 AD = 41,9 %
Fatigue (PGIS)^d					
	62	27 (43,6)	31	5 (16,1)	2,70 [1,15; 6,33] 0,02 AD = 27,5 %
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)^e					
	62	26 (41,9)	31	3 (9,7)	4,33 [1,42; 13,21] 0,01 AD = 32,2 %
Schwere unerwünschte vaskuläre Ereignisse (MAVE)					
	62	1 (1,6)	35	0 (0)	k. A. 0,32

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Iptacopan		Eculizumab oder Ravulizumab		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen^f					
allgemeiner Gesundheitszustand	62	37 (59,7)	31	7 (22,6)	2,64 [1,33; 5,23] 0,01 AD = 37,1 %
körperliche Funktion	62	38 (61,3)	31	7 (22,6)	2,71 [1,37; 5,36] 0,004

Endpunkt	Iptacopan		Eculizumab oder Ravulizumab		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
					AD = 38,7 %
Rollenfunktion	62	31 (50,0)	31	8 (25,8)	1,94 [1,01; 3,70] 0,045 AD = 24,2 %
emotionale Funktion	62	25 (40,3)	31	4 (12,9)	3,13 [1,19; 8,19] 0,02 AD = 27,4 %
kognitive Funktion	62	22 (35,5)	31	9 (29,0)	1,22 [0,64; 2,33] 0,54
soziale Funktion	62	27 (43,5)	31	8 (25,8)	1,69 [0,87; 3,27] 0,12

Nebenwirkungen

Endpunkt MedDRA-Systemorganklassen/ Preferred Terms/UE von besonderem Interesse	Iptacopan		Eculizumab oder Ravulizumab		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)	62	52 (83,9)	35	28 (80,0)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	62	6 (9,7)	35	5 (14,3)	0,68 [0,22; 2,06] 0,49
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4)	62	3 (4,8)	35	3 (8,6)	0,56 [0,12; 2,65] 0,47
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen	62	0 (0)	35	0 (0)	-
Schwere unerwünschte Ereignisse nach MedDRA (mit einer Inzidenz ≥ 5 % in einem Studienarm und statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen; SOC und PT)					
Keine signifikanten Unterschiede.					

Endpunkt MedDRA-Systemorganklassen/ Preferred Terms/UE von besonderem Interesse	Iptacopan		Eculizumab oder Ravulizumab		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert
SUEs nach MedDRA (mit einer Inzidenz ≥ 5 % in einem Studienarm und statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen; SOC und PT)					
Keine signifikanten Unterschiede.					
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (mit statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen)					
Keine signifikanten Unterschiede.					
<p>^a Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung.</p> <p>^b Umfasst die tatsächlich erhaltenen Transfusionen bei gleichzeitig vorliegender Symptomatik.</p> <p>^c Verbesserung um ≥ 8 Punkte zu Woche 18 bis Woche 24 gegenüber Baseline. Es wurden jeweils die Mittelwerte der beobachteten Werte der 4 Visiten zwischen Woche 18 und Woche 24 dargestellt. Es musste zu mindestens einer der 4 Visiten ein Wert vorliegen. Skala von 0 bis 52. Höhere Werte zeigen geringere Beschwerden an.</p> <p>^d Verbesserung um ≥ 1 Kategorie zu Woche 18 bis Woche 24 gegenüber Baseline. Es wurden jeweils die Mittelwerte der beobachteten Werte der 4 Visiten zwischen Woche 18 und Woche 24 dargestellt. Es musste zu mindestens einer der 4 Visiten ein Wert vorliegen. 5-Punkte-Likert-Skala von 0 („keine Symptome“) bis 4 („sehr schwere Symptome“).</p> <p>^e Verbesserung um ≥ 15 Punkte. Werte von 0 bis 100; höhere Werte entsprechen einem besseren Gesundheitszustand.</p> <p>^f Verbesserung um ≥ 10 Punkte. Werte von 0 bis 100; höhere Werte entsprechen einer besseren Funktion bzw. Gesundheit/Lebensqualität.</p> <p>Verwendete Abkürzungen: AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EORTC QLQ-C30 = European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D VAS = visuelle Analogskala des European Quality of Life 5-Dimension; FACIT-Fatigue = Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue Scale; k. A. = keine Angabe; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; PGIS = Patient Global Impression of Severity; RR = Relatives Risiko; vs. = versus</p>					

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

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

ca. 100 bis 425 Patientinnen und Patienten

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

ca. 190 bis 520 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Fabhalta (Wirkstoff: Iptacopan) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 20. November 2024):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/fabhalta-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Iptacopan soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit hämatologischen Erkrankungen erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte erfolgen.

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial, welches Informationen für medizinisches Fachpersonal und für Patientinnen und Patienten enthält, sowie eine Patientenkarte zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial sowie die Patientenkarte enthalten insbesondere Anweisungen bezüglich des unter Iptacopan erhöhten Risikos einer Infektion mit bekapselten Bakterien. Das Schulungsmaterial enthält zudem auch Anweisungen hinsichtlich des Risikos einer schweren Hämolyse nach Absetzen von Iptacopan. Die Patientenkarte soll den Patientinnen und Patienten zur Verfügung gestellt werden.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Iptacopan	460 509,81 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Dezember 2024)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

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

- Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.

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

- Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 19. Dezember 2024 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 19. Dezember 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken