

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)

Vom 19. Dezember 2024

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels	3
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Iptacopan (Fabhalta) gemäß Fachinformation	3
2.1.2	Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise	4
2.1.3	Kurzfassung der Bewertung	15
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	17
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	17
2.4	Therapiekosten	18
2.5	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	20
3.	Bürokratiekostenermittlung	23
4.	Verfahrensablauf	23

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen aller erstattungsfähigen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen.

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 11 2. Halbsatz SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise ist gemäß § 5 Absatz 8 AM-NutzenV nur das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 30 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der G-BA, ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die Umsatzschwelle gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt. Die Bewertung des G-BA ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens ist gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Iptacopan am 1. Juli 2024 gewesen. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 26. Juni 2024 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Iptacopan zur Behandlung erwachsener Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die eine hämolytische Anämie aufweisen, ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens und die Aussagekraft der Nachweise werden auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Oktober 2024 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G24-16) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom G-BA erstellten Amendments zur Nutzenbewertung getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Iptacopan nicht abgestellt.

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Iptacopan (Fabhalta) gemäß Fachinformation

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

¹ Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

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

Siehe zugelassenes Anwendungsgebiet.

2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

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

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Iptacopan als Monotherapie wie folgt bewertet: Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer hat zur Nutzenbewertung für die Population der therapienaiven Erwachsenen mit PNH, die eine hämolytische Anämie aufweisen, Daten der einarmigen Studie APPOINT-PNH eingereicht. Zudem führt er im Dossier einen indirekten Vergleich unter Verwendung eines Propensity-Score-Verfahrens gegenüber der retrospektiven Vergleichskohorte APPEX durch.

Studie APPOINT-PNH

Die Studie APPOINT-PNH stellt neben der Studie APPLY-PNH eine der insgesamt zwei pivotalen Studien zu Iptacopan im vorliegenden Anwendungsgebiet dar. Die Studie APPOINT-PNH adressiert therapienaive Erwachsene mit PNH, die eine hämolytische Anämie aufweisen. Es handelt es sich um eine abgeschlossene, multizentrische, einarmige Phase III-Studie.

Eingeschlossen wurden Erwachsene mit PNH, die einen Hämoglobin(Hb)-Wert von unter 10 g/dl und einen Laktatdehydrogenase(LDH)-Wert oberhalb des eineinhalbfachen des oberen Normwertes (ULN) aufwiesen. Zudem mussten Impfungen gegen Neisseria meningitidis, Streptococcus pneumoniae und Haemophilus influenzae erfolgt sein. Patientinnen und Patienten mit vorheriger Komplementinhibitorbehandlung, hereditärem Komplementmangel und hämatopoetischer Stammzelltransplantation in der Anamnese sowie mit nachgewiesener Knochenmarkinsuffizienz (definiert als Retikulozyten $< 100 \times 10^9/l$, Thrombozyten $< 30 \times 10^9/l$ und neutrophile Granulozyten $< 0,5 \times 10^9/l$) waren von einer Teilnahme ausgeschlossen.

Die Studie umfasste eine 8-wöchige Screeningperiode, eine 24-wöchige Behandlungsperiode und eine 24-wöchige Extensionsperiode.

Primärer Endpunkt der Studie war der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Hb-Erhöhung um ≥ 2 g/dl bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung. Weitere Endpunkte wurden zur Symptomatik, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu unerwünschten Ereignissen erhoben.

Die primäre Analyse erfolgte präspezifiziert zu Woche 24 am 2. November 2022 zum Ende der Behandlungsphase. Eine weitere Analyse erfolgte präspezifiziert zu Woche 48 mit Datenschnitt vom 18. April 2023 zum Ende der Extensionsphase.

Zur externen Vergleichskohorte APPEX

Für die externe Vergleichskohorte APPEX wurden vom pharmazeutischen Unternehmer im Rahmen einer Literaturrecherche und eines Advisory Boards zunächst insgesamt 15 potentielle Register identifiziert. Eingang in die Vergleichskohorte fanden letztlich patientenindividuelle Daten in Form von Fallberichten des französischen Registers für

Knochenmarkversagen (RIME) sowie des St. James University Hospital Leeds. Für das RIME liegen Daten ab 2017, für das St. James University Hospital Leeds ab 2007 vor. Aufgrund der fehlenden Freigabe einer Ethikkommission konnte ein Register des Universitätsklinikums Essen nicht in der Auswertung berücksichtigt werden. Ausschlussgründe für die weiteren Register wurden nicht berichtet.

Zu den für APPEX herangezogenen Datenquellen

Insgesamt liegen nur begrenzt Informationen zur Eignung der beiden Datenquellen zur Bildung der Vergleichskohorte vor. Beide Quellen unterscheiden sich bezüglich der Verfügbarkeit der Daten voneinander (z. B. hinsichtlich der Parameter „Vorliegen einer Infektion“, „Zeichen und Symptome“ sowie „relevante medizinische Historie und weitere Erkrankungen“). Unklar bleibt zudem, wie viele Fallberichte in den Datenbanken die Ein- und Ausschlusskriterien für die Grundpopulation erfüllten. Ein Patientenpool aus den herangezogenen Registern liegt ebenfalls nicht vor.

Laut den vorliegenden Angaben, wurden 91 individuelle Patientendaten ermittelt, von denen 85 (47 aus Frankreich und 38 aus dem Vereinigten Königreich (UK)) in die Vergleichskohorte eingingen. Die Fallzahl von 85 benötigten Fallberichten basiert auf einer Fallzahlschätzung des pharmazeutischen Unternehmers, wobei die Größe der möglichen Gesamtpopulation bzw. Grundpopulation auf Basis der vorliegenden Daten unklar bleibt.

Personen in Frankreich wurden durch Screening identifiziert, während die Stichprobenauswahl für die Vergleichspopulation in UK auf Basis der Screening-Kriterien sowie einer Zufallsauswahl basiert. Eine Rationale oder nähere Erläuterungen zu diesem Vorgehen liegen nicht vor.

Follow-up-Werte wurden unregelmäßig erhoben. Die Zeitpunkte der Laborerhebungen waren so heterogen, dass diese nicht in definierte Zeitabstände unterteilt werden konnten. In der französischen Datenquelle wurden Laborwerte (u. a. Hämoglobin) häufiger erhoben als in der Datenquelle aus UK. In beiden Datenquellen sind laut pharmazeutischem Unternehmer LDH- und Retikulozyten-Werte nur unzureichend vorhanden gewesen. Die Erhebung von Baseline-Werten in den retrospektiven Erhebungen konnte nicht systematisch erfolgen und Zeitpunkte, Verhältnisse oder lokale Referenzintervalle konnten nicht adäquat erhoben werden.

In der Gesamtschau wird davon ausgegangen, dass die herangezogenen Datenquellen nicht von hinreichender Qualität sind.

Zur hergeleiteten Vergleichspopulation APPEX für den indirekten Vergleich

Für die Vergleichskohorte APPEX hat der pharmazeutische Unternehmer Ein- und Ausschlusskriterien angelegt, die an die Kriterien der klinischen Studie APPOINT-PNH angelehnt waren. Neben einer bestätigten PNH-Diagnose mussten die Patientinnen und Patienten einen Hb-Wert von < 10 g/dl aufweisen und behandlungsnaiv gegenüber Komplementinhibitoren sein. Zu den Ausschlusskriterien zählten eine Knochenmarktransplantation innerhalb eines Jahres vor Beginn der Therapie mit Anti-C5-Antikörpern, hereditärer Komplementmangel sowie eine Retikulozytenzahl von $< 60 \times 10^9/l$, um ein Knochenmarkversagen auszuschließen.

Ein- und Ausschlusskriterien der Vergleichskohorte APPEX weichen somit in Teilen von denen der klinischen Studie ab. Beispielsweise wurde der Ausschlussgrund des Knochenmarkversagens unterschiedlich und vereinfacht operationalisiert und die Eignungsschwelle bezüglich der Retikulozytenzahl unterschiedlich festgelegt. Insgesamt kann nicht ausgeschlossen werden, dass Personen in APPEX eingeschlossen worden sind, bei denen ein Knochenmarkversagen vorlag. Dies ist jedoch ein eindeutiger Ausschlussgrund der Studie

APPOINT-PNH. Ein Hinweis auf unterschiedliche Ein- und Ausschlusskriterien in dieser Hinsicht ist das Vorhandensein eines myelodysplastischen Syndroms, welches bei zwei Personen in der Vergleichskohorte vorlag.

Darüber hinaus liegt in APPEX bei vier Personen zum Einschlusszeitpunkt eine bestehende schwere aplastische Anämie vor, während diesbezügliche Angaben zur APPOINT-PNH Studie fehlen. Weiterhin decken die für APPEX herangezogenen Ein- und Ausschlusskriterien nicht die relevanten Komorbiditäten ab, die für die klinische Studie APPOINT-PNH als Ausschlusskriterium spezifiziert waren. So ist in die Studie APPEX eine Person mit bestehendem Budd-Chiari-Syndrom eingeschlossen worden, welches eine schwere Lebererkrankung mit erhöhtem Thromboserisiko darstellt und ein Ausschlussgrund für die Studie APPOINT-PNH war. Laut Angaben des pharmazeutischen Unternehmers sind in den Datenquellen auch keine Informationen über Nierenerkrankungen bzw. glomeruläre Filtrationsrate oder Kreatinin vorhanden gewesen. Durch die mangelnde Datenverfügbarkeit, kann eine Unterschätzung von relevanten, aber nicht erhobenen Komorbiditäten, nicht ausgeschlossen werden.

Die Unterschiede in den Ein- und Ausschlusskriterien gehen mit einem hohen Risiko für einen Selektionsbias einher und resultieren potentiell in systematisch unterschiedlichen Populationen für den indirekten Vergleich. Weiterhin bestehen systematische Unterschiede in den Erhebungszeitpunkten zwischen den zu vergleichenden Populationen/Studienarmen. Dies erschwert die Vergleichbarkeit zusätzlich, da unklar ist, ob der Behandlungsbeginn in einem vergleichbaren Krankheitsstadium erfolgte (unterschiedlicher „Time Zero“). Die fehlende zeitliche Parallelität führt zu weiteren Unsicherheiten.

Die Studie APPEX berücksichtigt ferner retrospektive Fallberichte von Personen aus Europa. Der Großteil der Teilnehmenden der Studie APPOINT-PNH kam jedoch aus dem asiatischen Raum und gehörte zu 50 % einer chinesischen Population an. Auf Basis der vorliegenden Unterlagen kann nicht ausgeschlossen werden, dass strukturelle Unterschiede in den Baseline-Charakteristika und in der Initiierung einer Behandlung im Versorgungsalltag zwischen der asiatischen und der europäischen Population vorliegen könnten. Dies kann Auswirkungen auf die Positivität haben.

Zur Methodik des indirekten Vergleichs

Zur Identifikation von Confoundern wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers eine systematische Literaturrecherche nach Leitlinien, systematischen Reviews und Beobachtungsstudien im Anwendungsgebiet durchgeführt, wobei 37 Quellen identifiziert wurden. Zudem fand eine Einordnung der identifizierten Confounder durch Experten sowie den Principal Investigator statt. Die Durchführung einer systematischen Literaturrecherche und einer anschließenden Befragung zur Einordnung der Confounder nach Relevanz wird insgesamt als sachgerecht angesehen.

Das Verfahren zur Einordnung und Konsentierung der Relevanz der Confounder ist auf Basis der vorliegenden Unterlagen jedoch nicht nachvollziehbar und stellt aufgrund der Expertenauswahl keine von der Datenverfügbarkeit unabhängige Bewertung der Relevanz sicher. Mehrere Confounder, die häufig in Leitlinien als relevant identifiziert worden sind, sind im Expertengespräch als „nicht wichtig“ klassifiziert worden. Ein Großteil der als „sehr wichtig“ oder „wichtig“ eingestuften Confounder ging nicht ins Propensity-Score-Modell ein. Die vorgenommene Operationalisierung der Aplastischen Anämie/ Neutropenie/ Knochenmarkversagen aus drei unterschiedlichen Confoundern zu einem kombinierten Confounder ist als fraglich anzusehen. Der als wichtig identifizierte Confounder „Nierenerkrankung“ konnte aufgrund eingeschränkter Datenverfügbarkeit nicht ins Modell

aufgenommen werden. Als Perturbationsvariable, um laut pharmazeutischem Unternehmer ungemessenem Confounding vorzubeugen, wurden „Alter“ und „Geschlecht“ ins Modell aufgenommen. Der als „sehr wichtig“ identifizierte Confounder „Performance Status“ wurde ebenfalls nicht ins Modell aufgenommen.

Auf Basis der eingereichten Studienunterlagen hinsichtlich der Relevanz der Confounder kann eine durch die Datenverfügbarkeit getriebene Auswahl der Confounder nicht ausgeschlossen werden. Die Auswahl der verwendeten Confounder für das Propensity-Score-Modell für die Hauptanalyse wird als unvollständig und daher ungeeignet bewertet.

Hinsichtlich der statistischen Methodik wählt der pharmazeutische Unternehmer als Adjustierungsmethode ein Augmented Inverse Probability Weighting (AIPW) mit einem Average Treatment Effect on the Treated(ATT)-Schätzer als „Target of Inference“. Dieser bezieht sich allerdings nicht mehr auf die gesamte hergeleitete Vergleichspopulation, sondern auf eine konstruierte Population, die nicht klar beschreibbar ist. Die genannten Limitationen insbesondere hinsichtlich Vollständigkeit der Confounder, Positivität und „Time Zero“ führen daneben dazu, dass der berechnete Effektschätzer für Aussagen zur Wirksamkeit nicht sinnvoll interpretierbar ist.

Zudem wurde keine Verteilung der Propensity Scores vorgelegt, sodass die Überlappung der Studienpopulationen unklar ist. Somit kann nicht abschließend beurteilt werden, inwiefern sich die erzeugte Pseudopopulation von der Gesamtpopulation unterscheidet und ob sich die Ergebnisse für die Pseudopopulation auf die Gesamtpopulation übertragen lassen.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer herangezogenen statistischen Methoden zur Berechnung der Propensity Scores erfordern teils sehr starke Annahmen an die Datensituation. Die fehlende Berücksichtigung von relevanten Confoundern und deren eingeschränkte Vergleichbarkeit bezüglich „Time Zero“ sowie nicht dargelegte Positivität können jedoch nicht durch komplexe statistische Methoden mit unbegründeten Entscheidungsstrukturen zur Modellwahl aufgewogen werden. Auf Basis der vorliegenden Unterlagen führen die eingereichten Analysen zu dem Modell, welches am besten zu der vorliegenden Datensituation und der herangezogenen Entscheidungsstruktur passt. Eine datengetriebene Modellauswahl kann auf Basis der vorliegenden Unterlagen nicht ausgeschlossen werden.

Im vorgelegten indirekten Vergleich wird zudem auch nur eine Auswahl an Endpunkten betrachtet. Für patientenberichtete Endpunkte und zu unerwünschten Ereignissen liegen keine vergleichenden Analysen vor.

Fazit zum vorgelegten indirekten Vergleich

In der Gesamtschau führen die limitierte Datenverfügbarkeit, die unklare Strukturgleichheit und Vergleichbarkeit der Population der Studie APPOINT-PNH mit der externen Vergleichskohorte APPEX sowie die unzureichende Confounder-Adjustierung mittels der verwendeten Propensity-Score-Methoden dazu, dass das durchgeführte Propensity-Score-Verfahren als nicht valide und die resultierenden Effektschätzer als nicht interpretierbar bewertet werden. Der vorgelegte indirekte Vergleich wird daher für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen.

Zu den Ergebnissen der Studie APPOINT-PNH

Mortalität

Das Gesamtüberleben wurde in der Studie APPOINT-PNH nicht als eigenständiger Endpunkt erhoben. Todesfälle wurden im Rahmen der Erhebung unerwünschter Ereignisse erfasst. Während der gesamten Studiendauer ist kein Todesfall aufgetreten.

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist eine vergleichende Bewertung des Gesamtüberlebens nicht möglich.

Morbidität

Hämoglobinwert-assoziiertes Endpunkt

Primärer Endpunkt der Studie war eine Erhöhung des Hb-Wertes um ≥ 2 g/dl bei gleichzeitiger Transfusionsfreiheit.

Der Endpunkt stellt einen Laborparameter ohne direkten Symptombezug dar und ist nicht per se patientenrelevant. Da es sich um den primären Endpunkt handelt, wird dieser ergänzend dargestellt.

Transfusionsfreiheit

Der Endpunkt Transfusionsfreiheit war definiert als der Anteil der Personen, die zwischen Woche 2 und Woche 24 bzw. Woche 48 keine Transfusion von Erythrozytenkonzentrat (EK) erhielt sowie keines der folgenden Kriterien für die Notwendigkeit einer Transfusion erfüllten:

- Hämoglobin (Hb)-Wert > 7 und ≤ 9 g/dl (> 6 und ≤ 8 g/dl für die chinesische Population) sowie Vorliegen von symptomatischen Transfusionskriterien mit ausreichendem Schweregrad, die eine Transfusion rechtfertigen.
- Hb-Wert < 7 g/dl (≤ 6 g/dl für die chinesische Population) unabhängig vom Auftreten der symptomatischen Transfusionskriterien.

Patientinnen und Patienten, welche die im Studienprotokoll festgelegten Kriterien für eine Transfusion erfüllten, als transfundiert gewertet, unabhängig davon, ob eine Transfusion verabreicht wurde. Somit wurden Personen als Nonresponder („transfundiert“) gewertet, wenn sie die Kriterien zur Transfusion erfüllten, aber tatsächlich keine Transfusion erhielten.

Viele Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet benötigen regelmäßig Transfusionen. Eine langfristige bzw. nachhaltige Vermeidung von Transfusionen (Transfusionsfreiheit bzw. langfristige Transfusionsvermeidung) unter Einhaltung eines definierten Mindestwertes an Hämoglobin stellt im vorliegenden Anwendungsgebiet ein relevantes Therapieziel dar, mit dem eine Kontrolle der Anämie und von anämiebedingten Symptomen bei gleichzeitigem Verzicht auf Transfusionen erreicht wird. Somit kann eine langfristige Transfusionsfreiheit einen patientenrelevanten Endpunkt im vorliegenden Anwendungsgebiet darstellen.

Bezüglich der oben beschriebenen Operationalisierung bestehen Unsicherheiten dahingehend, dass die Gründe für die unterschiedlichen Transfusionskriterien für die chinesische Population unklar bleiben und sich nicht erschließt, warum die Erhebung erst zu Tag 14 beginnt. Der Beginn zu Tag 14 wird insgesamt kritisch gesehen, da Ereignisse die zuvor eintreten unberücksichtigt bleiben. Daher werden im vorliegenden Fall die Auswertungen ab Tag 1 bis Woche 48 zu Patientinnen und Patienten, die tatsächlich eine Transfusion erhalten haben herangezogen. Hierbei zeigt sich bei 85 % der Patientinnen und Patienten eine Transfusionsfreiheit.

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist eine vergleichende Bewertung der Daten nicht möglich.

Durchbruchhämolyse

Der Endpunkt Durchbruchhämolyse war in der Studie APPOINT-PNH definiert als:

- Laktatdehydrogenase (LDH)-Wert $> 1,5 \times$ ULN sowie Erhöhung des LDH-Wertes im Vergleich zu den letzten beiden Messungen UND
- Vorliegen von mindestens einem der folgenden klinischen Kriterien:
 - o massive Hämoglobinurie, Schmerzkrise, Dysphagie oder andere klinische Anzeichen oder Symptome in Verbindung mit der PNH ODER
 - o Absinken des Hb-Werts um ≥ 2 g/dl im Vergleich zur vorherigen Messung oder einer Messung innerhalb der letzten 15 Tage.

Eine Durchbruchhämolyse konnte somit ausschließlich auf Laborparametern (LDH und Hb) basieren ohne dass klinisch relevante Symptome auftraten. Die beiden in der Studie APPOINT-PNH aufgetretenen Durchbruchhämolyse umfassen allerdings ausschließlich symptomatische Patienten und Patientinnen.

Grundsätzlich sind durchbruchhämolyseassoziierte Symptome patientenrelevant. Im vorliegenden Fall erfolgte die schlussendliche Beurteilung zum Vorliegen einer Durchbruchhämolyse durch die Prüferinnen und Prüfer. Diesbezüglich bleibt unklar, ob durch die Operationalisierung aller Einzelsymptome, die im Kontext einer Durchbruchhämolyse auftreten können, vollumfänglich erfasst worden sind. Auch hinsichtlich der Komponente „oder andere klinische Anzeichen oder Symptome in Verbindung mit der PNH“ bleibt unklar, welche konkreten Ereignisse in die Erhebung des Endpunkts hätten einfließen können und ob damit eine vollständige Erfassung patientenrelevanter Ereignisse sichergestellt ist.

Aufgrund der beschriebenen Unsicherheiten wird der Endpunkt Durchbruchhämolyse im vorliegenden Fall nicht als patientenrelevant angesehen und nur ergänzend dargestellt.

Fatigue (FACIT-Fatigue und Patient Global Impression of Severity (PGIS))

In der Studie APPOINT-PNH wurde die von den Patientinnen und Patienten wahrgenommene Fatigue mittels des FACIT-Fatigue und der PGIS erfasst.

Es zeigen sich dabei in der Größenordnung vergleichbare Ergebnisse. Eine Verbesserung im FACIT-Fatigue Score erreichten 55 % der Patientinnen und Patienten, beim PGIS beträgt der Wert 60 %.

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist eine vergleichende Bewertung der Daten nicht möglich.

Symptomatik (EORTC QLQ-C30)

Daten zur Symptomatik wurden mittels der Symptomskalen des Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben.

Der EORTC QLQ-C30 ist ein generisches Messinstrument zur Erhebung der Symptomatik und Lebensqualität von Patientinnen und Patienten mit onkologischen Erkrankungen. Die Relevanz einzelner Items des Fragebogens für die Symptomatik des vorliegenden Anwendungsgebietes ist unklar. Die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 werden daher nicht für die vorliegende Bewertung herangezogen.

Allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D Visuelle Analogskala)

Der Gesundheitszustand der Patientinnen und Patienten wurde in der Studie APPOINT-PNH mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D Fragebogens erhoben. Es zeigt sich bei 50 % der Patientinnen und Patienten eine Verbesserung.

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist eine vergleichende Bewertung der Daten nicht möglich.

Schwere unerwünschte vaskuläre Ereignisse (MAVE)

Während der gesamten Studiendauer ist kein schweres unerwünschtes vaskuläres Ereignis aufgetreten.

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist eine vergleichende Bewertung der Daten nicht möglich.

Lebensqualität

Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität aus der Studie APPOINT-PNH liegen anhand der Funktionsskalen und der Skala zum globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 vor.

Es zeigen sich in den einzelnen Skalen Verbesserungen im Bereich von 32,5 % bis 75 % der Patientinnen und Patienten.

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist eine vergleichende Bewertung der Daten nicht möglich.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt

UE traten bei etwas über 90 % der Patientinnen und Patienten auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.

Schwerwiegende UE (SUE), schwere UE und Therapieabbrüche aufgrund von UE

SUE traten bei 20 %, schwere UE bei 10 % der Patientinnen und Patienten auf. Zu Therapieabbrüchen aufgrund von UE ist es in der Studie APPOINT-PNH nicht gekommen.

Spezifische UE

Im Detail zeigt sich bei den Ergebnissen zu SUE und schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) auf Ebene der Systemorganklasse (SOC) sowie den UE von besonderem Interesse, die mit einer Inzidenz > 10 % in mindestens einem Studienarm zu beobachten sind, insbesondere, dass Infektionen in einer Größenordnung von etwas über 10 % auftreten.

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist eine vergleichende Bewertung der Nebenwirkungen nicht möglich.

Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung von Iptacopan als Monotherapie liegen hinsichtlich der Population der therapie-naiven Erwachsenen mit PNH, die eine hämolytische Anämie aufweisen, Ergebnisse aus der abgeschlossenen, multizentrischen, einarmigen Phase III-Studie APPOINT-PNH zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vor.

Zudem legt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier einen indirekten Vergleich dieser Daten gegenüber retrospektiven Vergleichskohorte APPEX vor.

Der vorgelegte indirekte Vergleich wird aufgrund der limitierten Datenverfügbarkeit, der unklaren Strukturgleichheit und Vergleichbarkeit der Population der Studie APPOINT-PNH mit der externen Vergleichskohorte APPEX sowie der unzureichenden Confounder-Adjustierung mittels der verwendeten Propensity-Score-Methoden als nicht valide bewertet. Der indirekte Vergleich wird daher für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen.

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns der Studie APPOINT-PNH, lässt sich auf Basis der Studienergebnisse keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens treffen.

In der Gesamtschau stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Iptacopan als Monotherapie zur Behandlung von therapienaiven Erwachsenen mit PNH, die eine hämolytische Anämie aufweisen, als nicht quantifizierbar ein, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Aussagekraft der Nachweise

Die Nutzenbewertung basiert auf den Daten der einarmigen pivotalen Studie APPOINT-PNH. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist eine vergleichende Bewertung nicht möglich und es lässt sich auf Basis der Studienergebnisse keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens treffen.

In der Gesamtschau resultiert daraus die Einordnung der Aussagekraft der Nachweise in die Kategorie „Anhaltspunkt“.

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

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Iptacopan als Monotherapie wie folgt bewertet:

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

Begründung:

Für die Population der vorbehandelten Erwachsenen mit PNH, die eine hämolytische Anämie aufweisen, hat der pharmazeutische Unternehmer Daten der Studie APPLY-PNH vorgelegt.

Die Studie APPLY-PNH stellt neben der Studie APPOINT-PNH eine der insgesamt zwei pivotalen Studien zu Iptacopan im vorliegenden Anwendungsgebiet dar. Die Studie APPLY-PNH adressiert vorbehandelte Erwachsene mit PNH, die eine hämolytische Anämie aufweisen. Es handelt sich um eine abgeschlossene, multizentrische, offene, randomisiert-kontrollierte Phase III-Studie.

Eingeschlossen wurden Erwachsene mit PNH, die einen Hämoglobin(Hb)-Wert von unter 10 g/dl aufwiesen und seit mindestens sechs Monaten auf eine stabile Behandlung mit einem Anti-C5-Antikörper (Ravulizumab oder Eculizumab) eingestellt waren. Zudem mussten Impfungen gegen *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* und *Haemophilus influenzae* erfolgt sein. Patientinnen und Patienten mit hereditärem Komplementmangel und hämatopoetischer Stammzelltransplantation in der Anamnese sowie mit nachgewiesener Knochenmarkinsuffizienz (definiert als Retikulozyten $< 100 \times 10^9/l$, Thrombozyten $< 30 \times 10^9/l$ und neutrophile Granulozyten $< 0,5 \times 10^9/l$) waren von einer Teilnahme ausgeschlossen.

Die Studie umfasste eine 8-wöchige Screeningperiode, eine 24-wöchige randomisiert-kontrollierte Behandlungsperiode (RCP) und eine 24-wöchige Extensionsperiode, in der alle Patientinnen und Patienten Iptacopan erhielten. Für die RCP wurden die Patientinnen und Patienten in den Interventionsarm (Iptacopan; N = 62) und den Kontrollarm (Fortführung von

Ravulizumab oder Eculizumab; N = 35) stratifiziert nach dem vorherigen Anti-C5-Antikörper (Eculizumab vs. Ravulizumab) und der Transfusionshistorie in den letzten sechs Monaten vor Randomisierung (Transfusion erhalten vs. keine Transfusion erhalten) randomisiert.

Co-Primäre Endpunkte der Studie waren der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Hb-Erhöhung um ≥ 2 g/dl bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung sowie der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Hb-Erhöhung auf ≥ 12 g/dl bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung. Weitere Endpunkte wurden zur Symptomatik, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu unerwünschten Ereignissen erhoben.

Die primäre Analyse erfolgte präspezifiziert zu Woche 24 am 26. September 2022 zum Ende der RCP. Die finale Analyse erfolgte präspezifiziert zu Woche 48 mit Datenschnitt vom 6. März 2023 zum Ende der Extensionsperiode.

Mortalität

Das Gesamtüberleben wurde in der Studie APPLY-PNH nicht als eigenständiger Endpunkt erhoben. Todesfälle wurden im Rahmen der Erhebung unerwünschter Ereignisse erfasst. Während der gesamten Studiendauer ist kein Todesfall aufgetreten.

Morbidität

Hämoglobinwert-assoziierte Endpunkte

Co-primäre Endpunkte der Studie waren eine Erhöhung des Hb-Werts um ≥ 2 g/dl sowie auf ≥ 12 g/dl bei gleichzeitiger Transfusionsfreiheit.

Die Endpunkte stellen Laborparameter ohne direkten Symptombefund dar und sind nicht per se patientenrelevant. Da es sich um die co-primären Endpunkte handelt, werden diese ergänzend dargestellt.

Transfusionsfreiheit

Der Endpunkt Transfusionsfreiheit war definiert als der Anteil der Personen, die zwischen Woche 2 und Woche 24 der RCP keine Transfusion von Erythrozytenkonzentrat (EK) erhielt bzw. keines der folgenden Kriterien für die Notwendigkeit einer Transfusion erfüllten:

- Hämoglobin (Hb)-Wert ≤ 9 g/dl bei Vorliegen klinischer Anzeichen oder Symptome in einem Schweregrad, welche eine Transfusion rechtfertigen.
- Hb-Wert ≤ 7 g/dl unabhängig vom Vorliegen klinischer Anzeichen oder Symptome.

Viele Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet benötigen regelmäßig Transfusionen. Eine langfristige bzw. nachhaltige Vermeidung von Transfusionen (Transfusionsfreiheit bzw. langfristige Transfusionsvermeidung) unter Einhaltung eines definierten Mindestwertes an Hämoglobin stellt im vorliegenden Anwendungsgebiet ein relevantes Therapieziel dar, mit dem eine Kontrolle der Anämie und von anämiebedingten Symptomen bei gleichzeitigem Verzicht auf Transfusionen erreicht wird. Somit kann eine langfristige Transfusionsfreiheit einen patientenrelevanten Endpunkt im vorliegenden Anwendungsgebiet darstellen.

Bezüglich der oben beschriebenen Operationalisierung bestehen Unsicherheiten dahingehend, dass der Beginn der Erhebung zu Woche 2 insgesamt kritisch gesehen wird, da Ereignisse die zuvor eintreten, unberücksichtigt bleiben. Zudem wurden Patientinnen und Patienten, welche die im Studienprotokoll festgelegten Kriterien für eine Transfusion erfüllten, als transfundiert gewertet, unabhängig davon, ob eine Transfusion verabreicht wurde. Somit wurden Personen als Nonresponder („transfundiert“) gewertet, wenn sie die Kriterien zur Transfusion erfüllten, aber tatsächlich keine Transfusion erhielten.

Diesbezüglich hat der pharmazeutische Unternehmer mit seiner schriftlichen Stellungnahme weitere Analysen zum Endpunkt Transfusionsfreiheit nachgereicht, von denen im vorliegenden Fall die Auswertungen ab Tag 1 bis Woche 24 zu Patientinnen und Patienten, die tatsächlich eine Transfusion bei gleichzeitig vorliegender Symptomatik erhalten haben, herangezogen wird.

Dabei zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Iptacopan.

Durchbruchhämolyse

Der Endpunkt Durchbruchhämolyse war in der Studie APPLY-PNH definiert als:

- Laktatdehydrogenase (LDH)-Wert $> 1,5 \times$ ULN sowie Erhöhung des LDH-Wertes im Vergleich zu den letzten beiden Messungen
UND
- Vorliegen von mindestens einem der folgenden klinischen Kriterien:
 - o massive Hämoglobinurie, Schmerzkrise, Dysphagie oder andere klinische Anzeichen oder Symptome in Verbindung mit der PNH ODER
 - o Absinken des Hb-Werts um ≥ 2 g/dl im Vergleich zur vorherigen Messung oder einer Messung innerhalb der letzten 15 Tage.

Eine Durchbruchhämolyse konnte somit ausschließlich auf Laborparametern (LDH und Hb) basieren ohne das klinisch relevante Symptome auftraten. Mit seiner schriftlichen Stellungnahme reichte der pharmazeutische Unternehmer weitere Analysen zum Endpunkt Durchbruchhämolyse ein, welche ausschließlich symptomatische Patienten und Patientinnen umfassen.

Grundsätzlich sind durchbruchhämolyseassoziierte Symptome patientenrelevant. Im vorliegenden Fall erfolgte die schlussendliche Beurteilung zum Vorliegen einer Durchbruchhämolyse durch die Prüfärztinnen und Prüfärzte. Diesbezüglich bleibt unklar, ob durch die Operationalisierung alle Einzelsymptome, die im Kontext einer Durchbruchhämolyse auftreten können, vollumfänglich erfasst worden sind. Auch hinsichtlich der Komponente „oder andere klinische Anzeichen oder Symptome in Verbindung mit der PNH“ bleibt unklar, welche konkreten Ereignisse in die Erhebung des Endpunkts eingeflossen sind und ob damit eine vollständige Erfassung patientenrelevanter Ereignisse sichergestellt ist.

Aufgrund der beschriebenen Unsicherheiten wird der Endpunkt Durchbruchhämolyse im vorliegenden Fall nicht als patientenrelevant angesehen und nur ergänzend dargestellt.

Fatigue (FACIT-Fatigue und Patient Global Impression of Severity (PGIS))

In der Studie APPLY-PNH wurde die von den Patientinnen und Patienten wahrgenommene Fatigue mittels des FACIT-Fatigue und der PGIS erfasst.

Es zeigt sich in den Ergebnissen zu beiden Messinstrumenten jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil von Iptacopan.

Symptomatik (EORTC QLQ-C30)

Daten zur Symptomatik wurden mittels der Symptomskalen des Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben, die allerdings aus den bereits zuvor genannten Gründen nicht für die vorliegende Bewertung herangezogen werden.

Allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D Visuelle Analogskala)

Der Gesundheitszustand der Patientinnen und Patienten wurde in der Studie APPLY-PNH mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D Fragebogens erhoben. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Iptacopan.

Schwere unerwünschte vaskuläre Ereignisse (MAVE)

Bei schweren unerwünschten vaskulären Ereignissen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

In der Gesamtschau der Ergebnisse zur Morbidität zeigen sich Vorteile im Endpunkt Transfusionsfreiheit, bezüglich des Symptoms Fatigue sowie des allgemeinen Gesundheitszustands, die insgesamt als eine deutliche Verbesserung der Morbidität bewertet werden.

Lebensqualität

Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität aus der Studie APPLY-PNH liegen anhand der Funktionsskalen und der Skala zum globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 vor.

Es zeigen sich statistisch signifikante Vorteile von Iptacopan in den Skalen zur körperlichen Funktion, Rollenfunktion, sozialen Funktion und zum globalen Gesundheitsstatus, die insgesamt als eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität bewertet werden.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt

UE traten bei jeweils etwa 80 % der Patientinnen und Patienten in den Studienarmen auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.

Schwerwiegende UE (SUE), schwere UE und Therapieabbrüche aufgrund von UE

Bei den Endpunkten SUE, schwere UE und Therapieabbrüche aufgrund von UE zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Spezifische UE

Im Detail zeigen sich bei den Ergebnissen zu SUE und schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3), die mit einer Inzidenz $> 5\%$ aufgetreten sind auf Ebene der Systemorganklasse (SOC) oder der Preferred Terms (PT) sowie bei den UE von besonderem Interesse keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung von Iptacopan als Monotherapie liegen hinsichtlich der Population der vorbehandelten Erwachsenen mit PNH, die eine hämolytische Anämie aufweisen, Ergebnisse aus der abgeschlossenen, multizentrischen, offenen, randomisiert-kontrollierten Phase III-Studie APPLY-PNH zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vor. In der Studie wurde Iptacopan gegenüber einer Fortführung der Therapie mit Eculizumab oder Ravulizumab verglichen.

Hinsichtlich der Mortalität traten in der Studie APPLY-PNH keine Todesfälle auf.

In der Endpunktkategorie Morbidität zeigen sich Vorteile bezüglich des Endpunkts Transfusionsfreiheit, des Symptoms Fatigue sowie beim allgemeinen Gesundheitszustand, die insgesamt als eine deutliche Verbesserung der Morbidität bewertet werden.

Bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen Vorteile bei der körperlichen Funktion, Rollenfunktion, emotionalen Funktion und beim globalen Gesundheitsstatus vor, die

insgesamt als eine deutliche Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bewertet werden.

Bei den Nebenwirkungen lassen sich insgesamt weder Vor- noch Nachteile von Iptacopan gegenüber Ravulizumab oder Eculizumab ableiten.

In der Gesamtbewertung wird bei der Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens auf Basis der deutlichen Vorteile von Iptacopan gegenüber einer Fortführung der Therapie mit Eculizumab oder Ravulizumab (C5-Komplementinhibitoren) von einer eingeschränkten Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie APPLY-PNH auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen. Dem liegt zugrunde, dass insbesondere unter Berücksichtigung der Aussagen klinischer Experten im Stellungnahmeverfahren bei Patientinnen und Patienten mit klinisch signifikanter extravasaler Hämolyse, gekennzeichnet insbesondere durch eine persistierende Anämie, Retikulozytose und vorhandene Symptomatik, statt einer Fortführung der terminalen Komplementinhibition (C5-Komplementinhibitoren) eine Umstellung der Therapie zu einer proximalen Komplementinhibition (C3-Komplementinhibitoren) den aktuellen Versorgungsstandard darstellt. Diesbezüglich wurden in die Studie APPLY-PNH anämische Patientinnen und Patienten mit einem Hb-Wert von unter 10 g/dl eingeschlossen, von denen circa 63 % der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und circa 69 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm zu Baseline PNH-assoziierte Symptome aufwiesen. Über die Hälfte der Patientinnen und Patienten beider Studienarme wies zudem eine Transfusionshistorie in den letzten 6 Monaten vor Randomisierung auf. Die Retikulozytenzahl betrug zu Baseline in beiden Studienarmen im Median über 150×10^9 Zellen pro Liter.

Somit ist davon auszugehen, dass für einen großen Teil der Patientinnen und Patienten der Studie APPLY-PNH die unveränderte Fortführung der Therapie mit Ravulizumab oder Eculizumab nicht den aktuellen deutschen Versorgungsstandard abbildet. Aufgrund dieser relevanten Limitation lässt sich in der Gesamtbewertung der vorliegenden Ergebnisse das Ausmaß des Zusatznutzens insgesamt nicht mit hinreichender Sicherheit quantifizieren. Dabei werden die Vorteile von Iptacopan gegenüber einer Fortführung der Therapie mit Eculizumab oder Ravulizumab hinsichtlich der Verbesserung der Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität als deutliche Verbesserungen bewertet.

In der Gesamtschau stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Iptacopan als Monotherapie zur Behandlung von vorbehandelten Erwachsenen mit PNH, die eine hämolytische Anämie aufweisen, als nicht quantifizierbar ein, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Aussagekraft der Nachweise

Die vorliegende Bewertung beruht auf den Ergebnissen der offenen, randomisiert-kontrollierten Phase III-Studie APPLY-PNH.

Das Verzerrungspotential wird auf Studienebene sowie auf Endpunktebene insbesondere hinsichtlich der patientenberichteten Endpunkte, aufgrund des offenen Studiendesigns als hoch bewertet.

Die Aussagekraft der Nachweise wird daher in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingestuft.

2.1.3 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittel Fabhalta mit dem Wirkstoff Iptacopan.

Iptacopan wurde als Orphan Drug in folgendem Anwendungsgebiet zugelassen:

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

Die Zulassung basiert auf den Studien APPOINT-PNH und APPLY-PNH, sodass sich folgende Patientengruppen ergeben:

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

und

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

Zu Patientengruppe a)

Für Patientengruppe a) liegen Ergebnisse aus der abgeschlossenen, multizentrischen, einarmigen Phase III-Studie APPOINT-PNH zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vor.

Zudem legt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier einen indirekten Vergleich dieser Daten gegenüber retrospektiven Vergleichskohorte APPEX vor.

Der vorgelegte indirekte Vergleich wird aufgrund der limitierten Datenverfügbarkeit, der unklaren Strukturgleichheit und Vergleichbarkeit der Population der Studie APPOINT-PNH mit der externen Vergleichskohorte APPEX sowie der unzureichenden Confounder-Adjustierung mittels der verwendeten Propensity-Score-Methoden als nicht valide bewertet und entsprechend nicht herangezogen.

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns der Studie APPOINT-PNH, lässt sich auf Basis der Studienergebnisse keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens treffen.

In der Gesamtschau stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens als nicht quantifizierbar ein, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Aufgrund des einarmigen Designs lässt sich auf Basis der Studienergebnisse keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens treffen. Die Aussagekraft der Nachweise wird in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingeordnet.

Zu Patientengruppe b)

Für Patientengruppe b) liegen Ergebnisse aus der abgeschlossenen, multizentrischen, offenen, randomisiert-kontrollierten Phase III-Studie APPLY-PNH zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vor. In der Studie wurde Iptacopan gegenüber einer Fortführung der Therapie mit Eculizumab oder Ravulizumab verglichen.

Hinsichtlich der Mortalität traten in der Studie APPLY-PNH keine Todesfälle auf.

In der Endpunktkategorie Morbidität zeigen sich Vorteile hinsichtlich der Transfusionsfreiheit, des Symptoms Fatigue sowie des allgemeinen Gesundheitszustands, die insgesamt als eine deutliche Verbesserung der Morbidität bewertet werden.

Bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigt sich ebenfalls eine insgesamt deutliche Verbesserung.

Bei den Nebenwirkungen lassen sich insgesamt weder Vor- noch Nachteile von Iptacopan gegenüber Ravulizumab oder Eculizumab ableiten.

Aufgrund dessen, dass für einen großen Teil der Patientinnen und Patienten der Studie APPLY-PNH davon auszugehen ist, dass die unveränderte Fortführung der Therapie mit Ravulizumab oder Eculizumab nicht den aktuellen deutschen Versorgungsstandard abbildet, besteht eine relevante Limitation hinsichtlich der Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie APPLY-PNH auf

den deutschen Versorgungskontext, weshalb in der Gesamtbewertung vom G-BA ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen auf Basis der deutlichen Vorteile von Iptacopan gegenüber einer Fortführung der Therapie mit Eculizumab oder Ravulizumab hinsichtlich der Verbesserung der Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität festgestellt wird.

Insbesondere aufgrund des offenen Studiendesigns wird die Aussagekraft der Nachweise in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingestuft.

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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgenommene Herleitung der Patientenzahlen ist rechnerisch überwiegend nachvollziehbar, jedoch mit Unsicherheiten behaftet. Diese bestehen beispielsweise darin, dass der pharmazeutische Unternehmer bei seinem Vorgehen implizit davon ausgeht, dass alle komplementinhibitorvorbehandelten Patientinnen und Patienten weiterhin eine hämolytische Anämie aufweisen und darin, dass eine hämolytische Anämie bei komplementinhibitornaiven Patientinnen und Patienten über das Vorliegen einer hohen Krankheitsaktivität in der Untergrenze operationalisiert wurde.

Um angesichts dieser Unsicherheiten eine konsistente Betrachtung der Patientenzahlen unter Berücksichtigung der zuletzt getroffenen Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im gegenständlichen Anwendungsgebiet zu ermöglichen, werden für den vorliegenden Beschluss die Angaben aus den Beschlüssen zu Pegcetacoplan vom 22. November 2024 und vom 15. September 2022 zu Grunde gelegt.

2.3 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.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Dezember 2024).

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Iptacopan	Kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365,0

Verbrauch:

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Iptacopan	200 mg	400 mg	2 x 200 mg	365	730 x 200 mg

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte,

berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Iptacopan	3 x 56 HKP	112 400,99 €	2,00 €	6 418,65 €	105 980,34 €
Abkürzungen: FTA = HKP = Hartkapseln					

Stand Lauer-Tabax: 1. Dezember 2024

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen entstehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Für die Kostendarstellung werden keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen berücksichtigt.

Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 1. Oktober 2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Absatz 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

2.5 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

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden.

Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m. den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerfO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität

waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

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.

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Am 26. Juni 2024 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Iptacopan beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 1. Oktober 2024 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Oktober 2024.

Die mündliche Anhörung fand am 11. November 2024 statt.

Ein Amendment zur Nutzenbewertung mit einer ergänzenden Bewertung wurde am 28. November 2024 vorgelegt.

Am 7. Oktober 2024 wurde eine neue Version der Dossierbewertung des G-BA zu vorbehandelten Pateninnen und Patienten erstellt. Diese Version 1.1 vom 7. Oktober 2024 ersetzt Version 1.0 der Dossierbewertung vom 1. Oktober 2024 und wurde dem Unterausschuss Arzneimittel in seiner Sitzung am 29. Oktober 2024 zur Kenntnis gegeben. Das Bewertungsergebnis wurde durch die Änderungen in Version 1.1 im Vergleich zur Version 1.0 nicht beeinflusst.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreterinnen und Vertreter der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreterinnen und Vertreter des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 10. Dezember 2024 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 19. Dezember 2024 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	24. September 2024	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	5. November 2024	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	11. November 2024	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	19. November 2024 3. Dezember 2024	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	10. Dezember 2024	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	19. Dezember 2024	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 19. Dezember 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken