

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

# **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Iptacopan (Fabhalta<sup>®</sup>)*

Novartis Pharma GmbH

## **Modul 1**

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 26.06.2024

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>4</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen .....</b>	<b>5</b>
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	8
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	12
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	28
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	32
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	34

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	6
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	6
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	7
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	8
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	9
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-7: Zusammenfassung der Ergebnisse der für die Nutzenbewertung herangezogenen Endpunkte: Kodierung A (vorbehandelte Patienten, Studie APPLY-PNH).....	14
Tabelle 1-8: Zusammenfassung der Ergebnisse der für die Nutzenbewertung herangezogenen Endpunkte: Kodierung B (nicht vorbehandelte Patienten, Studie APPEX)..	19
Tabelle 1-9: Zusammenfassung der Ergebnisse der für die Nutzenbewertung herangezogenen Endpunkte: Kodierung B (nicht vorbehandelte Patienten, Studie APPOINT-PNH) .....	22
Tabelle 1-10: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	30
Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	31
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	32
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	33

## Abbildungsverzeichnis

**Seite**

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AESI	Adverse event of special interest (unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse)
AIPW	Augmented Inverse Probability Weighted
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ATT	Average Treatment Effect on the Treated
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
EG	Europäische Gemeinschaft
EK	Erythrozytenkonzentrat
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Core 30
EQ-5D	European Quality of Life-5 Dimensions
FACIT	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
Hb	Hämoglobin
KI	Konfidenzintervall
MAC	Membranangriffskomplex
MAVE	Major Adverse Vascular Event (schweres unerwünschtes vaskuläres Ereignis)
PNH	Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie
PT	Preferred Terms nach MedDRA
RMP	Risk-Management-Plan
RR	Risk Ratio
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class nach MedDRA
SUE	Schwerwiegendes UE
UE	Unerwünschtes Ereignis
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung

**1 Modul 1 – allgemeine Informationen**

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Novartis Pharma GmbH
<b>Anschrift:</b>	Novartis Pharma GmbH Roonstraße 25 90429 Nürnberg

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Novartis Europharm Limited
<b>Anschrift:</b>	Novartis Europharm Limited Vista Building Elm Park, Merrion Road Dublin 4 Irland

## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

*Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.*

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	Iptacopan
<b>Handelsname:</b>	Fabhalta®
<b>ATC-Code:</b>	L04AJ08
<b>Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer</b>	43501
<b>Pharmazentralnummer (PZN)</b>	19176380 (200 mg; 56 Hartkapseln) 19176397 (200 mg; 3 x 56 Hartkapseln)
<b>ICD-10-GM-Code</b>	D59.5: Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie [Marchiafava-Micheli] Exkl.: Hämoglobinurie o.n.A. (R82.3)
<b>Alpha-ID</b>	I118135 (Marchiafava-Micheli-Anämie) I81931 (Marchiafava-Micheli-Syndrom) I1871 (Nächtliche Hämoglobinurie) I91808 (Nächtliche paroxysmale Hämaturie) I97388 (Nächtliche paroxysmale Hämoglobinämie) I1869 (Nächtliche paroxysmale Hämoglobinurie) I118016 (PNH [Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie])

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)*

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
Fabhalta wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die eine hämolytische Anämie aufweisen.	17.05.2024	A <sup>b</sup> /B <sup>c</sup>
<p>a: Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>b: Die Module mit der Kodierung A beziehen sich auf die Population der erwachsenen Patienten mit PNH, die eine hämolytische Anämie aufweisen und bereits mit einem Komplementinhibitor behandelt wurden (Kurzbezeichnung: <b>Vorbehandelte</b> erwachsene Patienten mit PNH, die eine hämolytische Anämie aufweisen).</p> <p>c: Die Module mit der Kodierung B beziehen sich auf die Population der erwachsenen Patienten mit PNH, die eine hämolytische Anämie aufweisen und naiv gegenüber der Behandlung mit einem Komplementinhibitor sind (Kurzbezeichnung: <b>Nicht vorbehandelte</b> erwachsene Patienten mit PNH, die eine hämolytische Anämie aufweisen).</p> <p>Abkürzungen: PNH, paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie</p>		

*Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)*

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
Kein weiteres Anwendungsgebiet	

## 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	<b>Vorbehandelte</b> erwachsene Patienten mit PNH, die eine hämolytische Anämie aufweisen	Nicht zutreffend.
B	<b>Nicht vorbehandelte</b> erwachsene Patienten mit PNH, die eine hämolytische Anämie aufweisen	Nicht zutreffend.

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  
b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.  
Abkürzungen: PNH, paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

### Kodierung A und B

Gemäß Zulassung wird Iptacopan angewendet als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die eine hämolytische Anämie aufweisen. Ausgehend von den beiden Zulassungsstudien APPLY-PNH und APPOINT-PNH wird der Nachweis des Zusatznutzens von Iptacopan für die jeweils eingeschlossenen Patientenpopulationen getrennt geführt. Gegenstand der Module mit der **Kodierung A** ist die Population der Patienten, die bereits mit einem Komplementinhibitor behandelt wurden (vorbehandelte Patienten). Die Module mit der **Kodierung B** beziehen sich auf die Population der Patienten, die naiv gegenüber der Behandlung mit einem Komplementinhibitor sind (nicht vorbehandelte Patienten).

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Iptacopan ist nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen als ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens („Orphan Drug“). Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 Sozialgesetzbuch (SGB) V und § 12 Nr. 1 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) gilt der medizinische Zusatznutzen für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens bereits durch die Zulassung als belegt, sofern der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 30 Millionen Euro nicht übersteigt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien bestimmt.

Für Iptacopan ist aus diesem Grund keine zweckmäßige Vergleichstherapie zu benennen.

## 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)*

### **Kodierung A: Vorbehandelte Patienten**

Die Bewertung basiert auf der randomisierten kontrollierten Zulassungsstudie APPLY-PNH, in der Iptacopan mit der Anti-C5-Antikörper-Therapie (Eculizumab oder Ravulizumab) bei erwachsenen PNH-Patienten, die trotz Behandlung mit Eculizumab oder Ravulizumab für  $\geq 6$  Monate eine Anämie aufwiesen, verglichen wurde. Die Nachweise zum Zusatznutzen beruhen primär auf der 24-wöchigen randomisierten Studienphase (Tabelle 1-7):

#### ***Gesamtmortalität***

In der Studie traten keine Todesfälle auf.

#### ***Transfusionsvermeidung***

Für die Vermeidung von EK (Erythrozytenkonzentrat)-Transfusionen zwischen Tag 14 und Tag 168 zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Iptacopan gegenüber der Vergleichstherapie (modellgeschätzte Responderanteile: 95,0 % vs. 39,7 %;  $p < 0,0001$ ). In einer weiteren Analyse wurden die Ergebnisse der Extensionsphase berücksichtigt, in der alle Patienten bis Woche 48 Iptacopan erhielten. Für den Kontrollarm wurde dabei angenommen, dass alle zwischen Tag 14 und Tag 168 transfusionsfreien Patienten bis Tag 336 transfusionsfrei blieben. Basierend hierauf ergab sich für die Transfusionsvermeidung zwischen Tag 14 und Tag 336 ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil von Iptacopan (90,3 % vs. 40,7 %;  $p < 0,001$ ).

#### ***Hb-Erhöhung bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung***

Der geschätzte Anteil der Patienten, die am Ende der randomisierten Studienphase bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung eine Hb-Erhöhung um  $\geq 2$  g/dl bzw. auf  $\geq 12$  g/dl erzielten, lag bei 82,3 % bzw. 68,8 % im Iptacopan-Arm, aber nur bei 2,0 % bzw. 1,8 % im Kontrollarm (jeweils  $p < 0,0001$ ). Die Studie erreichte damit ihre koprimären Endpunkte.

#### ***Krankheitssymptomatik (FACIT-Fatigue, EORTC QLQ-C30)***

Patientenberichtete Zielgrößen wurden mittels Responderanalysen unter Verwendung von durch den G-BA akzeptierten Responsekriterien ausgewertet. Basierend auf dem Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um  $\geq 8$  Punkte für den FACIT-Fatigue bzw.  $\geq 10$  Punkte für

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

den EORTC QLQ-C30 zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Iptacopan für den FACIT-Fatigue sowie die EORTC QLQ-C30-Skalen „Fatigue“ und „Dyspnoe“.

***Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)***

Der geschätzte Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der EQ-5D VAS um  $\geq 15$  Punkte war im Iptacopan-Arm statistisch signifikant höher als im Vergleichsarm (47,4 % vs. 11,0 %;  $p < 0,001$ ).

***Durchbruchhämolyse***

Die jährliche Durchbruchhämolyse-Rate war unter Iptacopan gegenüber der C5-Inhibition statistisch signifikant um rund 90 % reduziert (0,07 vs. 0,67;  $p = 0,01183$ ).

***Schwere unerwünschte vaskuläre Ereignisse (MAVE)***

Die jährliche Rate an MAVE war in beiden Studienarmen gering, ein statistisch signifikanter Unterschied ergab sich nicht (0,03 vs. 0,00;  $p = 0,31731$ ).

***Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)***

Basierend auf Responderanalysen zum Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um  $\geq 10$  Punkte ergaben sich statistisch signifikante Vorteile von Iptacopan für die Globalskala sowie für 4 der 5 Funktionsskalen (körperliche, kognitive und soziale Funktion sowie Rollenfunktion).

***Verträglichkeit***

Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen zeigte sich für keine der Gesamtraten und auch auf Ebene der einzelnen SOC und PT bzw. AESI wurden keine relevanten Unterschiede beobachtet. Abbrüche aufgrund von UE traten im gesamten Studienverlauf nicht auf.

***Extensionsphase***

Die unter Iptacopan erreichten Verbesserungen hielten bis zum Ende der Extensionsphase nach 48 Wochen an.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Zusammenfassung der Ergebnisse der für die Nutzenbewertung herangezogenen Endpunkte: Kodierung A (vorbehandelte Patienten, Studie APPLY-PNH)

<b>Endpunktkategorie Endpunkt</b>	<b>Iptacopan vs. Anti-C5- Antikörper Ereignisanteil bzw. Responderanteil<sup>a</sup> bzw. adjustierte jährliche Rate Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit<sup>b</sup></b>	<b>Ausmaß des Zusatznutzens</b>
<b>Mortalität</b>		
<b>Gesamtmortalität</b>	0 % vs. 0 % RR: – <sup>c</sup>	Zusatznutzen nicht belegt
<b>Morbidität</b>		
<b>Transfusionsvermeidung<sup>d</sup></b>		
Transfusionsvermeidung zwischen Tag 14 und Tag 168	95,0 % vs. 39,7 % RR: 2,39 [1,66; 4,01] p < 0,0001	<b>Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich</b>
Transfusionsvermeidung zwischen Tag 14 und Tag 336 (ergänzend dargestellt) <sup>e</sup>	90,3 % vs. 40,7 % RR: 2,23 [1,57; 3,51] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	
<b>Hb-Erhöhung bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung<sup>f</sup></b>		
Hb-Erhöhung um $\geq 2$ g/dl bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung	82,3 % vs. 2,0 % RR: 40,18 [20,71; 74,82] p < 0,0001	<b>Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich</b>
Hb-Erhöhung auf $\geq 12$ g/dl bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung	68,8 % vs. 1,8 % RR: 38,22 [16,87; 78,63] p < 0,0001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	
<b>Fatigue (FACIT-Fatigue – Verbesserung um <math>\geq 8</math> Punkte<sup>g</sup>)</b>	53,8 % vs. 16,5 % RR: 3,23 [2,10; 7,36] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis <sup>h</sup>	<b>Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich</b>

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunktkategorie Endpunkt	Iptacopan vs. Anti-C5- Antikörper Ereignisanteil bzw. Responderanteil <sup>a</sup> bzw. adjustierte jährliche Rate Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit <sup>b</sup>	Ausmaß des Zusatznutzens
<b>Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 – Verbesserung um <math>\geq 10</math> Punkte<sup>g</sup>)</b>		
Fatigue	69,4 % vs. 39,5 % RR: 1,74 [1,38; 2,59] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis <sup>h</sup>	<b>Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich</b>
Übelkeit / Erbrechen	10,6 % vs. 6,8 % RR: 1,55 [0,84; 4,75] p = 0,244	Zusatznutzen nicht belegt
Schmerzen	25,6 % vs. 16,7 % RR: 1,50 [1,08; 2,75] p = 0,055	Zusatznutzen nicht belegt
Dyspnoe	73,9 % vs. 42,3 % RR: 1,74 [1,40; 2,39] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis <sup>h</sup>	<b>Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich</b>
Schlaflosigkeit	45,4 % vs. 49,7 % RR: 0,92 [0,73; 1,19] p = 0,564	Zusatznutzen nicht belegt
Appetitverlust	26,5 % vs. 23,7 % RR: 1,11 [0,86; 1,55] p = 0,467	Zusatznutzen nicht belegt
Obstipation	11,8 % vs. 7,9 % RR: 1,42 [0,87; 4,94] p = 0,246	Zusatznutzen nicht belegt
Diarrhö	14,2 % vs. 14,3 % RR: 0,99 [0,64; 1,85] p = 0,994	Zusatznutzen nicht belegt
<b>Gesundheitszustand (EQ-5D VAS – Verbesserung um <math>\geq 15</math> Punkte<sup>g</sup>)</b>	47,4 % vs. 11,0 % RR: 4,25 [2,44; 12,88] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis <sup>h</sup>	<b>Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich</b>
<b>Durchbruchhämolyse</b>	Jährliche Rate: 0,07 vs. 0,67 Ratenverhältnis: 0,10 [0,02; 0,61] p = 0,01183 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	<b>Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich</b>

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Endpunktkategorie Endpunkt</b>	<b>Iptacopan vs. Anti-C5- Antikörper Ereignisanteil bzw. Responderanteil<sup>a</sup> bzw. adjustierte jährliche Rate Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit<sup>b</sup></b>	<b>Ausmaß des Zusatznutzens</b>
<b>MAVE</b>	Jährliche Rate: 0,03 vs. 0,00 Ratenverhältnis: $-^i$ p = 0,31731	Zusatznutzen nicht belegt
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		
<b>EORTC QLQ-C30 (Verbesserung um <math>\geq 10</math> Punkte<sup>g</sup>)</b>		
Allgemeiner Gesundheitszustand / Lebensqualität (Globalskala)	61,5 % vs. 27,8 % RR: 2,20 [1,56; 3,77] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis <sup>h</sup>	<b>Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich</b>
Körperliche Funktion	59,9 % vs. 19,0 % RR: 3,16 [2,13; 5,32] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis <sup>h</sup>	<b>Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich</b>
Rollenfunktion	50,2 % vs. 28,1 % RR: 1,77 [1,38; 2,65] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis <sup>h</sup>	<b>Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich</b>
Emotionale Funktion	37,6 % vs. 25,5 % RR: 1,46 [1,03; 2,32] p = 0,055	Zusatznutzen nicht belegt
Kognitive Funktion	38,2 % vs. 24,7 % RR: 1,53 [1,16; 2,55] p = 0,023 Wahrscheinlichkeit: Hinweis <sup>h</sup>	<b>Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich</b>
Soziale Funktion	45,0 % vs. 26,4 % RR: 1,69 [1,21; 2,71] p = 0,002 Wahrscheinlichkeit: Hinweis <sup>h</sup>	<b>Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich</b>
<b>Verträglichkeit</b>		
<b>Schwere UE</b>	4,8 % vs. 8,6 % RR: 0,56 [0,12; 2,65] p = 0,468	Höherer/geringerer Schaden nicht belegt

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunktkategorie Endpunkt	Iptacopan vs. Anti-C5-Antikörper Ereignisanteil bzw. Responderanteil <sup>a</sup> bzw. adjustierte jährliche Rate Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit <sup>b</sup>	Ausmaß des Zusatznutzens
SUE	9,7 % vs. 14,3 % RR: 0,68 [0,22; 2,06] p = 0,492	Höherer/geringerer Schaden nicht belegt
Abbrüche wegen UE	0 % vs. 0 % RR: – <sup>c</sup>	Höherer/geringerer Schaden nicht belegt

<sup>a</sup> Aus dem jeweils verwendeten Modell für die Endpunkte „Transfusionsvermeidung“ und „Hb-Erhöhung bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung“ sowie für patientenberichtete Zielgrößen geschätzte marginale Responderanteile (für Details siehe Modul 4A, Abschnitte 4.2.5.2.3 und 4.3.1.3.1)

<sup>b</sup> Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen

<sup>c</sup> nicht berechnet

<sup>d</sup> Definiert als der Anteil der Patienten, die im jeweiligen Zeitraum keine EK-Transfusion erhielten bzw. keines der im Studienprotokoll spezifizierten Transfusionskriterien erfüllten. Nach diesen sollte eine Transfusion verabreicht werden, wenn ein Hb-Wert von  $\leq 9$  g/dl vorlag und gleichzeitig klinische Anzeichen oder Symptome bestanden, die so schwerwiegend waren, dass sie eine Transfusion rechtfertigten. Patienten mit einem Hb-Wert von  $\leq 7$  g/dl sollten unabhängig vom Vorliegen klinischer Anzeichen oder Symptome eine Transfusion erhalten.

<sup>e</sup> Analyse unter zusätzlicher Berücksichtigung der Ergebnisse der Extensionsphase, in der teilnehmende Patienten beider Studienarme Iptacopan erhielten. Für die Analyse wurde für den Anti-C5-Antikörper-Arm angenommen, dass alle Patienten, die zwischen Tag 14 und Tag 168 transfusionsfrei waren, bis Tag 336 transfusionsfrei blieben. Für den Iptacopan-Arm wurde der beobachtete Anteil der Patienten mit Transfusionsvermeidung zwischen Tag 14 und Tag 336 herangezogen.

<sup>f</sup> Erhöhung des Hb-Werts um bzw. auf den angegebenen Wert bei mindestens 3 von 4 Visiten zwischen Tag 126 und Tag 168 sowie Transfusionsvermeidung zwischen Tag 14 und Tag 168

<sup>g</sup> Dargestellt sind jeweils die Mittelwerte der Schätzer für die Visiten zwischen Tag 126 und Tag 168. Die verwendeten Responsekriterien entsprechen jeweils den vom G-BA akzeptierten Schwellenwerten.

<sup>h</sup> Einstufung der Wahrscheinlichkeit trotz des erhöhten Verzerrungspotenzials als „Hinweis“, da sowohl Richtung als auch Größe der beobachteten Effekte mit denen objektiv erfasster Zielgrößen wie der Transfusionsvermeidung, der Hb-Erhöhung sowie der Durchbruchhämolyse-Rate korrelieren, die wiederum in direktem Zusammenhang mit Krankheitssymptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogener Lebensqualität stehen (siehe Modul 4A, Abschnitt 4.4.1)

<sup>i</sup> nicht schätzbar

Abkürzungen: EK, Erythrozytenkonzentrat; EORTC QLQ-C30, European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D, European Quality of Life-5 Dimensions; FACIT, Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; Hb, Hämoglobin; KI, Konfidenzintervall; MAVE, Major Adverse Vascular Event; RR, Risk Ratio; SUE, schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE, unerwünschtes Ereignis; VAS, visuelle Analogskala

**Kodierung B: Nicht vorbehandelte Patienten**

Die Bewertung beruht auf der einarmigen Zulassungsstudie APPOINT-PNH sowie der Studie APPEX, in der Iptacopan gegenüber Eculizumab bzw. Ravulizumab durch indirekten Vergleich basierend auf individuellen Patientendaten untersucht wurde. Für den Iptacopan-Arm wurde die APPOINT-PNH-Studie herangezogen (APPOINT-Kohorte), für den Anti-C5-Antikörper-Arm retrospektiv erhobene Krankenhaus-Daten aus Frankreich und Großbritannien (APPEX-Kohorte). Eingeschlossen wurden erwachsene PNH-Patienten mit Anämie, die naiv gegenüber einer Behandlung mit Komplementinhibitoren waren. Die Nachweise zum Zusatznutzen beruhen auf der 24-wöchigen Hauptbehandlungsphase von APPOINT-PNH als Äquivalent zum 200 Tage umfassenden Erhebungszeitraum in APPEX (Tabelle 1-8). Der Behandlungsvergleich erfolgte basierend auf dem Vergleich der Konfidenzintervall (KI)-Grenzen der modellgeschätzten Responderanteile, die für die APPEX-Kohorte mittels Propensity-Score-basierter Gewichtung für Confounder adjustiert wurden, sowie der Anteildifferenz berechnet als Average Treatment Effect on the Treated (ATT).

***Gesamtmortalität***

Im betrachteten Zeitraum traten keine Todesfälle auf.

***Transfusionsvermeidung***

Für die Vermeidung von EK-Transfusionen zeigte sich mit geschätzten Responderanteilen von 97,6 % unter Iptacopan vs. 59,0 % unter der C5-Inhibition die Überlegenheit von Iptacopan basierend auf dem Vergleich der KI-Grenzen sowie der Anteildifferenz (Tabelle 1-8).

***Hb-Erhöpfung bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung***

Auch für die Hb-Erhöpfung um  $\geq 2$  g/dl bzw. auf  $\geq 12$  g/dl bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung waren die geschätzten Responderanteile mit 92,2 % bzw. 62,8 % unter Iptacopan höher als unter der Kontrolle (27,9 % bzw. 11,5 %). Die Überlegenheit von Iptacopan ergab sich bei Vergleich der KI-Grenzen der Responderanteile sowie basierend auf der Anteildifferenz (Tabelle 1-8).

***Durchbruchhämolyse***

Eine Durchbruchhämolyse trat bei keinem Patienten unter Iptacopan, aber bei 11,8 % der Patienten unter C5-Inhibition auf. Für die jährliche Durchbruchhämolyse-Rate zeigte sich ein numerischer Vorteil von Iptacopan (0,00 vs. 0,3).

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Zusammenfassung der Ergebnisse der für die Nutzenbewertung herangezogenen Endpunkte: Kodierung B (nicht vorbehandelte Patienten, Studie APPEX)

Endpunktkategorie Endpunkt	Iptacopan (APPOINT-Kohorte) Ereignisanteil bzw. Responderanteil <sup>a</sup> [95 %-KI] bzw. adjustierte jährliche Rate [95 %-KI]	Anti-C5-Antikörper (APPEX-Kohorte) Ereignisanteil bzw. Responderanteil <sup>b</sup> [95 %-KI] bzw. adjustierte jährliche Rate [95 %-KI]	Iptacopan vs. Anti-C5-Antikörper Anteildifferenz <sup>c</sup> [95 %-KI] Wahrscheinlichkeit	Ausmaß des Zusatznutzens
<b>Mortalität</b>				
<b>Gesamtmortalität<sup>d</sup></b>	0,0 %	0,0 %	- <sup>e</sup>	Zusatznutzen nicht belegt
<b>Morbidität</b>				
<b>Transfusionsvermeidung<sup>f</sup></b>	97,6 % [92,5; 100,0]	59,0 % [43,7; 73,3]	38,8 % [15,1; 62,5] Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	<b>Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich</b>
<b>Hb-Erhöhung bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung<sup>g</sup></b>				
Hb-Erhöhung um $\geq 2$ g/dl bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung	92,2 % [82,5; 100]	27,9 % [15,0; 42,0]	68,2 % [40,9; 95,6] Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	<b>Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich</b>
Hb-Erhöhung auf $\geq 12$ g/dl bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung	62,8 % [47,5; 77,5]	11,5 % [3,7; 21,1]	53,4 % [31,4; 75,3] Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	
<b>Durchbruchhämolyse<sup>h</sup></b>	Jährliche Rate: 0,00 [0,00; 0,17]	Jährliche Rate: 0,3 [0,16; 0,65]	- <sup>i</sup>	Zusatznutzen nicht belegt
<sup>a</sup> Aus dem jeweils verwendeten Modell für die Endpunkte „Transfusionsvermeidung“ und „Hb-Erhöhung bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung“ geschätzte marginale Responderanteile (für Details siehe Modul 4B, Abschnitte 4.2.5.2.3 und 4.3.2.2.3) <sup>b</sup> Gewichtete Responderanteile abgeleitet aus der erweiterten Inverse-Probability-Weighting (AIPW)-Schätzung <sup>c</sup> Average Treatment Effect on the Treated (ATT)				

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Endpunktkategorie</b> <b>Endpunkt</b>	<b>Iptacopan</b> <b>(APPOINT-Kohorte)</b> <b>Ereignisanteil bzw.</b> <b>Responderanteil<sup>a</sup> [95 %-KI]</b> <b>bzw. adjustierte jährliche</b> <b>Rate [95 %-KI]</b>	<b>Anti-C5-Antikörper</b> <b>(APPEX-Kohorte)</b> <b>Ereignisanteil bzw.</b> <b>Responderanteil<sup>b</sup> [95 %-KI]</b> <b>bzw. adjustierte jährliche</b> <b>Rate [95 %-KI]</b>	<b>Iptacopan vs.</b> <b>Anti-C5-Antikörper</b> <b>Anteildifferenz<sup>c</sup></b> <b>[95 %-KI]</b> <b>Wahrscheinlichkeit</b>	<b>Ausmaß des</b> <b>Zusatznutzens</b>
<p><sup>d</sup> In der APPOINT-Kohorte trat weder in der 24-wöchigen Hauptbehandlungsphase noch in der 24-wöchigen Extensionsphase ein Todesfall auf. In der APPEX-Kohorte gab es insgesamt 10 Todesfälle, die jedoch alle nach der für den Vergleich mit der APPOINT-Kohorte relevanten Beobachtungsdauer von 200 Tagen auftraten.</p> <p><sup>e</sup> nicht berechnet</p> <p><sup>f</sup> In der APPOINT-Kohorte war „Transfusionsvermeidung“ definiert als der Anteil der Patienten, die zwischen Tag 14 und Tag 168 keine EK-Transfusion erhielten bzw. keines der im Protokoll festgelegten Transfusionskriterien erfüllten (d.h. Hb-Wert <math>\leq 9</math> g/dl [<math>\leq 8</math> g/dl für die chinesische Population] sowie Vorliegen klinischer Anzeichen oder Symptome, die so schwerwiegend waren, dass sie eine Transfusion rechtfertigten, bzw. Hb-Wert <math>\leq 7</math> g/dl [<math>\leq 6</math> g/dl für die chinesische Population], unabhängig vom Vorliegen klinischer Anzeichen oder Symptome). In der APPEX-Kohorte war „Transfusionsvermeidung“ definiert als der Anteil der Patienten, die zwischen Tag 15 und Tag 200 keine Transfusion erhielten.</p> <p><sup>g</sup> APPOINT-Kohorte: Hb-Erhöhung um <math>\geq 2</math> g/dl bzw. auf <math>\geq 12</math> g/dl zwischen Tag 126 und Tag 168 bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung zwischen Tag 14 und Tag 168. APPEX-Kohorte: Hb-Erhöhung um <math>\geq 2</math> g/dl bzw. auf <math>\geq 12</math> g/dl zwischen Tag 100 und Tag 200 bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung zwischen Tag 15 und Tag 200.</p> <p><sup>h</sup> Adjustierte jährliche Durchbruchhämolyse-Rate basierend auf dem Zeitraum von Tag 1 bis Tag 168 für die APPOINT-Kohorte bzw. von Tag 1 bis Tag 200 für die APPEX-Kohorte.</p> <p><sup>i</sup> Ratenverhältnis nicht sinnvoll interpretierbar</p> <p>Abkürzungen: AIPW, Augmented Inverse Probability Weighted; ATT, Average Treatment Effect on the Treated; EK, Erythrozytenkonzentrat; Hb, Hämoglobin; KI, Konfidenzintervall</p>				

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Für Endpunkte ohne Erhebung in APPEX sind die Ergebnisse von APPOINT-PNH in Tabelle 1-9 dargestellt.

***Krankheitssymptomatik (FACIT-Fatigue, EORTC QLQ-C30)***

Patientenberichtete Zielgrößen wurden mittels Responderanalysen zu den vom G-BA akzeptierten Responsekriterien ausgewertet. Basierend auf dem Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um  $\geq 8$  Punkte für den FACIT-Fatigue bzw.  $\geq 10$  Punkte für den EORTC QLQ-C30 ergaben sich geschätzte Responderanteile von über 50 % für den FACIT-Fatigue (61,5 %) sowie die EORTC QLQ-C30-Skalen „Fatigue“ (70,3 %), „Dyspnoe“ (57,9 %) und „Appetitverlust“ (58,3 %).

***Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)***

Der geschätzte Anteil der Patienten mit Verbesserung der EQ-5D VAS um  $\geq 15$  Punkte betrug 55,2 %.

***MAVE***

In der Studie traten keine MAVE auf.

***Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)***

Für die Verbesserung um  $\geq 10$  Punkte ergaben sich geschätzte Responderanteile von über 50 % bei der Globalskala (76,3 %), der körperlichen Funktion (64,1 %), der Rollenfunktion (60,6 %), der emotionalen Funktion (50,7 %) und der sozialen Funktion (51,5 %).

***Verträglichkeit***

Die unter Iptacopan beobachteten UE waren überwiegend milden oder moderaten Schweregrads. Schwere UE bzw. SUE traten lediglich bei 2,5 % bzw. 10,0 % der Patienten auf. Abbrüche aufgrund von UE wurden in der Studie nicht beobachtet.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Zusammenfassung der Ergebnisse der für die Nutzenbewertung herangezogenen Endpunkte: Kodierung B (nicht vorbehandelte Patienten, Studie APPOINT-PNH)

<b>Endpunktkategorie Endpunkt</b>	<b>Iptacopan Ereignisanteil bzw. Responderanteil<sup>a</sup> [95 %-KI]</b>
<b>Fatigue (FACIT-Fatigue – Verbesserung um ≥ 8 Punkte<sup>b</sup>)</b>	61,5 % [47,6; 76,0]
<b>Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 – Verbesserung um ≥ 10 Punkte<sup>b</sup>)</b>	
Fatigue	70,3 % [57,3; 81,5]
Übelkeit / Erbrechen	28,6 % [16,0; 42,8]
Schmerzen	41,8 % [28,3; 54,9]
Dyspnoe	57,9 % [43,7; 71,1]
Schlaflosigkeit	37,4 % [25,2; 50,2]
Appetitverlust	58,3 % [43,0; 71,6]
Obstipation	19,7 % [9,7; 31,6]
Diarrhö	- <sup>c</sup>
<b>Gesundheitszustand (EQ-5D VAS – Verbesserung um ≥ 15 Punkte<sup>b</sup>)</b>	55,2 % [39,2; 68,8]
<b>MAVE</b>	0,0 %
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>	
<b>EORTC QLQ-C30 (Verbesserung um ≥ 10 Punkte<sup>b</sup>)</b>	
Allgemeiner Gesundheitszustand / Lebensqualität (Globalskala)	76,3 % [63,5; 87,1]
Körperliche Funktion	64,1 % [50,4; 76,6]
Rollenfunktion	60,6 % [46,4; 73,8]
Emotionale Funktion	50,7 % [37,0; 64,6]
Kognitive Funktion	28,3 % [16,7; 41,5]
Soziale Funktion	51,5 % [37,8; 64,4]
<b>Verträglichkeit</b>	
<b>Schwere UE</b>	2,5 %
<b>SUE</b>	10,0 %
<b>Abbrüche wegen UE</b>	0,0 %
<sup>a</sup> Aus dem verwendeten Modell für patientenberichtete Zielgrößen geschätzte marginale Responderanteile (für Details siehe Modul 4B, Abschnitte 4.2.5.2.3 und 4.3.2.3.3)	
<sup>b</sup> Dargestellt sind jeweils die Mittelwerte der Schätzer für die Visiten zwischen Tag 126 und Tag 168. Die verwendeten Responsekriterien entsprechen jeweils den vom G-BA akzeptierten Schwellenwerten.	
<sup>c</sup> Nicht schätzbar aufgrund von Konvergenzproblemen im Zusammenhang mit der niedrigen Ereignisrate	
Abkürzungen: EORTC QLQ-C30, European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D, European Quality of Life-5 Dimensions; FACIT, Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; KI, Konfidenzintervall; MAVE, Major Adverse Vascular Event; PNH, paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie; SUE, schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE, unerwünschtes Ereignis; VAS, visuelle Analogskala	

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-10 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-10: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	<b>Vorbehandelte</b> erwachsene Patienten mit PNH, die eine hämolytische Anämie aufweisen	ja
B	<b>Nicht vorbehandelte</b> erwachsene Patienten mit PNH, die eine hämolytische Anämie aufweisen	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. Abkürzungen: PNH, paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

### Kodierung A: Vorbehandelte Patienten

Die Bewertung beruht auf der randomisierten kontrollierten Phase-III-Studie APPLY-PNH. Aufgrund der hohen Evidenzstufe der Studie (Evidenzstufe Ib), der guten Studienqualität sowie der Validität der herangezogenen Endpunkte ist die Aussagekraft der Nachweise als „hoch“ einzuschätzen. Endpunktspezifische Aspekte, die zu einer Herabstufung der Aussagesicherheit führen würden, liegen nicht vor. Die Ergebnisse können somit jeweils als Hinweis auf einen Zusatznutzen bewertet werden. Das Ausmaß des Zusatznutzens gegenüber der Anti-C5-Antikörper-Therapie begründet sich dabei wie folgt (Tabelle 1-7):

### Mortalität

In der Studie traten keine Todesfälle auf. Ein Zusatznutzen in der Kategorie „Mortalität“ ist deshalb **nicht belegt**.

### ***Morbidität***

In der Dimension „Morbidität“ ergibt sich der Zusatznutzen von Iptacopan aus der langanhaltenden Verbesserung der Anämie bei zugleich langfristiger Vermeidung von EK-Transfusionen, der Senkung der Durchbruchhämolyse-Rate sowie den bedeutsamen Vorteilen in Bezug auf die Verbesserung der Symptome „Fatigue“ und „Dyspnoe“ sowie des allgemeinen Gesundheitszustandes. Dabei handelt es sich um eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne der AM-NutzenV:

- Durch die Kontrolle der krankheitsbedingten Hämolyse mit anhaltender Normalisierung der Hb-Werte bei langfristiger Vermeidung von Transfusionen sowie der Verbesserung der klinisch im Vordergrund stehenden Symptome Fatigue und Dyspnoe werden zentrale Therapieziele im vorliegenden Indikationsgebiet erreicht.
- Auch unter der Behandlung mit Anti-C5-Antikörpern leiden PNH-Patienten unter einer hohen Symptomlast. Von besonderer Bedeutung ist hierbei die stark ausgeprägte Fatigue, die eines der am stärksten belastenden Symptome der Erkrankung ist. Durch die Verbesserung von Fatigue und Dyspnoe sowie des Gesundheitszustandes kommt es für die Patienten zu einer spürbaren Linderung der Erkrankung. Auch die Freiheit von Transfusionen, die eine bedeutsame Krankheitslast darstellen, ist für die Patienten als spürbare Verbesserung der Erkrankung erfahrbar.
- Mit der langfristigen Freiheit von Transfusionen wird unter Iptacopan zugleich das Risiko gravierender, potenziell lebensbedrohlicher Folgekomplikationen sowie damit verbundener schwerwiegender Symptome relevant reduziert. Auch die Verhinderung von Durchbruchhämolysen, die ebenfalls mit schwerwiegenden Komplikationen einhergehen können und deshalb therapeutische Sofortmaßnahmen zur Kontrolle der Hämolyse notwendig machen, ist für die Patienten von hohem klinischem Nutzen.

Nach den Kriterien der AM-NutzenV sowie unter Berücksichtigung der Größe der beobachteten Effekte ist insgesamt in der Nutzenkategorie „Morbidität“ deshalb **ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Iptacopan abzuleiten.

### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

Die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ergab zudem, dass die Iptacopan-Therapie gegenüber der Anti-C5-Antikörper-Therapie eine ebenso deutliche wie umfassende und langanhaltende Verbesserung der Lebensqualität bewirkt. Die Vorteile von Iptacopan in der Nutzendimension „Lebensqualität“ unterstützen damit die Ergebnisse zu den Morbiditätspunkten und bestätigen die für die Patienten spürbare Linderung der Erkrankung unter Iptacopan. Dies ist insbesondere deshalb von Bedeutung, da der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei chronischen Erkrankungen ein hoher Stellenwert beigemessen wird und die Lebensqualität von PNH-Patienten auch unter der Anti-C5-Antikörper-Therapie im Vergleich zur Normalbevölkerung erheblich eingeschränkt ist. Gemäß den Kriterien der AM-NutzenV ergibt sich deshalb auch im Hinblick auf die Kategorie „Lebensqualität“ ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Iptacopan.

### ***Verträglichkeit***

Die Sicherheitsanalyse der APPLY-PNH-Studie zeigt, dass die Iptacopan-Therapie sicher und gut verträglich ist. Gegenüber der Anti-C5-Antikörper-Therapie ergaben sich keinerlei relevante Nachteile von Iptacopan. Insgesamt ergeben sich aus den verfügbaren Ergebnissen **keine Anhaltspunkte für einen höheren oder geringeren Schaden durch Iptacopan.**

### ***Gesamtbewertung***

Der Zusatznutzen von Iptacopan gegenüber der Anti-C5-Antikörper-Therapie ergibt sich aus der Verbesserung der Anämie bei langfristiger Vermeidung von EK-Transfusionen, der Senkung der Durchbruchhämolyse-Rate, der Linderung zentraler Symptome der Erkrankung sowie der nachhaltigen, nahezu alle Bereiche umfassenden Verbesserung der Lebensqualität und des Gesundheitszustandes. Den bedeutsamen Vorteilen von Iptacopan stehen dabei keinerlei relevante Nachteile wie z.B. bei den Nebenwirkungen gegenüber. In der Gesamtschau verbleiben also ausschließlich positive Effekte, wobei eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne der AM-NutzenV erzielt wird, insbesondere eine für die Patienten spürbare Linderung der Erkrankung sowie eine Vermeidung schwerwiegender Folgekomplikationen und Symptome. Gegenüber der intravenösen Applikation von Eculizumab und Ravulizumab weist außerdem die orale Verabreichung von Iptacopan einen spürbaren Vorteil auf, was insbesondere vor dem Hintergrund der chronischen Erkrankungssituation einen hohen Stellenwert hat. Nach den Vorgaben der AM-NutzenV sowie unter Berücksichtigung der Effektstärken, der einheitlichen Effektrichtung, des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung ergibt sich damit für alle Patienten der betrachteten Population ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Iptacopan gegenüber Eculizumab bzw. Ravulizumab.

### **Kodierung B: Nicht vorbehandelte Patienten**

Die Bewertung basiert auf der einarmigen Zulassungsstudie APPOINT-PNH sowie der nicht randomisierten vergleichenden Studie APPEX, in der der Iptacopan-Arm von APPOINT-PNH mittels individueller Patientendaten mit einer externen Vergleichskohorte unter dem Therapiestandard (Eculizumab bzw. Ravulizumab) im Versorgungsalltag verglichen wurde. Möglichen Unsicherheiten durch das nicht randomisierte Studiendesign wurde mittels Planung der Studie APPEX entsprechend dem Rapid Report des IQWiG zur „Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung“ bestmöglich begegnet. Dies umfasst die folgenden Kernaspekte:

- „Emulation of target trials“, d.h. Nachbildung (Emulation) des Effekts einer hypothetischen randomisierten Studie aus dem Datensatz der Beobachtungsstudie durch bestmögliche Angleichung an die APPOINT-PNH-Studie hinsichtlich relevanter Designaspekte wie Ein- und Ausschlusskriterien, Endpunkte, Beobachtungsdauer usw.;
- Detaillierter statistischer Analyseplan, in dem alle Analysemethoden unter Definition von Entscheidungsstrukturen und Kriterien der Modellauswahl auf Grundlage der tatsächlichen Datenbeschaffenheit präspezifiziert waren;

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

- Adjustierung für Confounder, die vorab systematisch identifiziert und durch klinische Experten strukturiert validiert wurden, mittels Propensity-Score-basierter Gewichtung.

Trotz Minimierung möglicher Verzerrungen durch die beschriebene Methodik wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene aufgrund des nicht randomisierten Designs der Studie APPEX als hoch eingestuft, weshalb die Ergebnisse jeweils als Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen bewertet werden können. Das Ausmaß des Zusatznutzens gegenüber der Anti-C5-Antikörper-Therapie begründet sich dabei wie folgt (Tabelle 1-8, Tabelle 1-9):

***Mortalität***

Im betrachteten Erhebungszeitraum traten keine Todesfälle auf. Ein Zusatznutzen in der Kategorie „Mortalität“ ist deshalb **nicht belegt**.

***Morbidität***

Die Ergebnisse von APPEX ergaben bedeutsame Vorteile von Iptacopan gegenüber der C5-Inhibition in Bezug auf die Verbesserung der hämolytischen Anämie bei gleichzeitiger Vermeidung von EK-Transfusionen. Dabei handelt es sich um eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne der AM-NutzenV:

- Durch die Normalisierung der Hb-Werte bei gleichzeitiger Vermeidung von Transfusionen wird ein zentrales Therapieziel im Anwendungsgebiet „PNH“ erreicht.
- Die Freiheit von Transfusionen, die eine bedeutsame Krankheitslast darstellen, ist für die Patienten als spürbare Linderung der Erkrankung erfahrbar.
- Mit der Vermeidung von Transfusionen wird unter Iptacopan zugleich das Risiko gravierender, potenziell lebensbedrohlicher Folgekomplikationen sowie damit verbundener schwerwiegender Symptome relevant reduziert.

Die Ergebnisse von APPOINT-PNH zeigen zudem, dass sich die Kontrolle der Anämie unter Iptacopan in einer Verbesserung der Krankheitssymptome, insbesondere der klinisch im Vordergrund stehenden Symptome „Fatigue“ und „Dyspnoe“, sowie des Gesundheitszustandes widerspiegelt. Sie stützen damit die in APPEX gezeigte spürbare Linderung der Erkrankung unter Iptacopan.

Nach den Kriterien der AM-NutzenV sowie unter Berücksichtigung der Größe der beobachteten Effekte ist in der Kategorie „Morbidität“ deshalb **ein Anhaltspunkt auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** abzuleiten.

***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

Die APPOINT-PNH-Studie ergab zudem, dass die unter Iptacopan erreichte Krankheitskontrolle mit einer alle Bereiche umfassenden Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität verbunden ist. Auch wenn ein Zusatznutzen wegen des fehlenden Vergleichs für diese Endpunkte in der Kategorie „Lebensqualität“ formell nicht abgeleitet wird, stützen diese Ergebnisse den Zusatznutzen bei der Morbidität und bestätigen die für die Patienten spürbare Linderung der Erkrankung unter Iptacopan.

### ***Verträglichkeit***

Wie die APPOINT-PNH-Studie zeigt, ist die Iptacopan-Therapie sicher und gut verträglich. Schwere UE und SUE waren selten, Abbrüche aufgrund von UE traten nicht auf. Zugleich war die Häufigkeit der in APPOINT-PNH aufgetretenen UE vergleichbar mit der Häufigkeit von UE unter Iptacopan in der APPLY-PNH-Studie, aus der sich keinerlei Nachteile von Iptacopan gegenüber der C5-Inhibition ergab. Insgesamt lassen sich aus den verfügbaren Ergebnissen somit **keine Anhaltspunkte für einen höheren oder geringeren Schaden durch Iptacopan** ableiten.

### ***Gesamtbewertung***

Der Zusatznutzen von Iptacopan gegenüber der Anti-C5-Antikörper-Therapie ergibt sich aus der Verbesserung der Anämie bei Vermeidung von EK-Transfusionen und wird gestützt durch die unter Iptacopan erreichte bedeutsame Verbesserung von Krankheitssymptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogener Lebensqualität. Aufgrund der Größe der beobachteten Effekte sowie der einheitlichen Effektrichtung über alle betrachteten Endpunkte hinweg kann die Überlegenheit von Iptacopan außerdem nicht dem alleinigen Einfluss von Störgrößen zugeschrieben werden. Den Vorteilen von Iptacopan stehen dabei keine relevanten Nachteile gegenüber. Im Vergleich zur intravenösen Applikation von Eculizumab und Ravulizumab weist zudem die orale Verabreichung von Iptacopan einen spürbaren Vorteil auf, was insbesondere vor dem Hintergrund der chronischen Erkrankungssituation einen hohen Stellenwert hat. Nach den Vorgaben der AM-NutzenV sowie unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung ergibt sich damit für alle Patienten der betrachteten Population ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Iptacopan gegenüber Eculizumab bzw. Ravulizumab.

## 1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)*

### Kodierung A und B

Die PNH ist eine seltene, potenziell lebensbedrohliche hämatologische Erkrankung. Ursache ist eine erworbene Mutation auf Ebene der hämatopoetischen Stammzellen, die zur fehlenden Verankerung komplementinhibierender Proteine auf der Oberfläche von Erythrozyten führt. Hierdurch kommt es selbst bei geringer Komplementaktivierung aufgrund der kontinuierlichen Aktivität im alternativen Weg sowie bei verstärkter Komplementaktivierung z.B. bei Infektionen zur unkontrollierten Zerstörung von Erythrozyten (Hämolyse). Diese findet überwiegend intravasal durch den nach sequenzieller Spaltung der Komplementproteine C3 und C5 gebildeten Membranangriffskomplex (MAC) statt.

Das klinische Erscheinungsbild der PNH ist variabel. Hauptmerkmal ist eine chronisch verlaufende hämolytische Anämie mit Episoden von hämolytischen Krisen bzw. anfallsartigem (paroxysmalem) Auftreten dunkelgefärbten Morgenurins (Hämoglobinurie). Als Folge der Hämolyse tritt eine Vielzahl von Symptomen auf, die mit oft massiven Einschränkungen der Lebensqualität einhergehen, wie die klinisch im Vordergrund stehende stark belastende und ausgeprägte Fatigue, Schwäche, Dyspnoe, thorakale / abdominelle Schmerzen, Dysphagie und erektile Dysfunktion. Zugleich besteht ein erhöhtes Risiko für Thromboembolien, die die häufigste Todesursache bei PNH-Patienten sind.

Gemäß Zulassung umfasst die Zielpopulation von Iptacopan erwachsene Patienten mit PNH, die eine hämolytische Anämie aufweisen. Sie schließt Patienten ein, die bereits mit einem Komplementinhibitor behandelt wurden (Kodierung A), sowie Patienten, die naiv gegenüber der Behandlung mit einem Komplementinhibitor sind (Kodierung B).

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie*

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

*dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)*

**Kodierung A und B**

Standard ist derzeit die Therapie mit einem intravenös verabreichten Anti-C5-Antikörper (Eculizumab bzw. Ravulizumab). Allerdings persistiert unter der C5-Inhibition die Anämie bei bis zu 85 % der Patienten, rund ein Drittel benötigt weitere Transfusionen. Ursache ist meist eine extravasale Hämolyse, da unter der terminalen C5-Blockade zwar die MAC-Bildung gehemmt wird, aber proximal C3-Spaltprodukte akkumulieren und die Erythrozyten zum extravasalen Abbau in Leber und Milz markieren. In zweiter Linie kann gemäß Leitlinienempfehlung subkutan appliziert Pegcetacoplan zum Einsatz kommen, das als proximal angreifender C3-Inhibitor intra- und extravasale Hämolyse hemmt, gegenüber der C5-Inhibition jedoch mit häufigeren (schweren) Durchbruchhämolysen verbunden ist. Bestehende Therapieoptionen führen somit teilweise zu unbefriedigenden Ergebnissen. Die Symptomlast vieler Patienten ist weiterhin hoch und die Lebensqualität gegenüber Gesunden erheblich eingeschränkt.

Iptacopan ist der erste oral verfügbare Komplementinhibitor, der durch die proximale Inhibition von Faktor B selektiv die Spaltung von C3 im alternativen Signalweg hemmt und damit intra- und extravasale Hämolyse effizient blockiert, die komplementvermittelte Infektionsabwehr über Lektinweg und klassischen Weg aber weiter zulässt. Auf klinischer Ebene führt dies bei Patienten beider Populationen A und B zu bedeutsamen Vorteilen gegenüber Eculizumab bzw. Ravulizumab, u.a. der Besserung der Anämie mit langfristiger Freiheit von Transfusionen, der Senkung der Durchbruchhämolyse-Rate, der Linderung zentraler Krankheitssymptome sowie der Verbesserung von Lebensqualität und Gesundheitszustand bei gleichzeitig guter Verträglichkeit.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-11 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A/B	Erwachsene Patienten mit PNH, die eine hämolytische Anämie aufweisen	1.216 – 1.245
A	<b>Vorbehandelte</b> erwachsene Patienten mit PNH, die eine hämolytische Anämie aufweisen	812
B	<b>Nicht vorbehandelte</b> erwachsene Patienten mit PNH, die eine hämolytische Anämie aufweisen	404 – 433
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Abkürzungen: PNH, paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie		

*Beschreiben Sie in Tabelle 1-12 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A/B	Erwachsene Patienten mit PNH, die eine hämolytische Anämie aufweisen	Erwachsene Patienten mit PNH, die eine hämolytische Anämie aufweisen	Beträchtlich	1.216 – 1.245
A	<b>Vorbehandelte</b> erwachsene Patienten mit PNH, die eine hämolytische Anämie aufweisen	<b>Vorbehandelte</b> erwachsene Patienten mit PNH, die eine hämolytische Anämie aufweisen	Beträchtlich	812
B	<b>Nicht vorbehandelte</b> erwachsene Patienten mit PNH, die eine hämolytische Anämie aufweisen	<b>Nicht vorbehandelte</b> erwachsene Patienten mit PNH, die eine hämolytische Anämie aufweisen	Beträchtlich	404 – 433
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Abkürzungen: PNH, paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie</p>				

### 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)*

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A/B	Erwachsene Patienten mit PNH, die eine hämolytische Anämie aufweisen	460.509,81 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Abkürzungen: PNH, paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie		

*Geben Sie in Tabelle 1-14 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A/B	Erwachsene Patienten mit PNH, die eine hämolytische Anämie aufweisen	Nicht zutreffend.	Erwachsene Patienten mit PNH, die eine hämolytische Anämie aufweisen	Nicht zutreffend.
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Abkürzungen: PNH, paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie				

## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)*

### Kodierung A und B

#### *Anforderungen aus der Fachinformation*

Es sind unter anderem die folgenden Informationen zu berücksichtigen:

#### *Qualifikation des medizinischen Personals*

Ärzte, die Iptacopan verschreiben, müssen mit dem Schulungsmaterial für Ärzte vertraut sein. Die Patienten sind anzuweisen, unverzüglich ärztliche Hilfe in Anspruch zu nehmen, wenn sie Anzeichen einer schwerwiegenden Infektion oder einer schwerwiegenden Hämolyse nach dem Absetzen der Behandlung bemerken.

#### *Anforderungen vor Behandlungsbeginn*

Um das Risiko einer schwerwiegenden bzw. lebensbedrohlichen Infektion mit bekapselten Bakterien zu vermindern, müssen alle Patienten gegen bekapselte Bakterien, einschließlich *Neisseria meningitidis* und *Streptococcus pneumoniae*, geimpft werden. Es wird empfohlen, Patienten gegen *Haemophilus influenzae* Typ B zu impfen, sofern ein Impfstoff verfügbar ist.

Die Impfung sollte mindestens 2 Wochen vor der ersten Dosis erfolgen. Falls die Behandlung davor begonnen werden muss, ist bis zur Impfung, die schnellstmöglich erfolgen sollte, sowie in den 2 Wochen danach eine Antibiotikaphylaxe durchzuführen.

#### *Dosierung*

Die empfohlene Dosis beträgt 200 mg zweimal täglich oral. Wurden eine oder mehrere Einnahmen ausgelassen, sollte schnellstmöglich eine Dosis eingenommen und dann mit dem bekannten Dosierungsschema zur üblichen Zeit fortgefahren werden.

Bei einem Wechsel von Eculizumab bzw. Ravulizumab zu Iptacopan sollte die Behandlung mit Iptacopan nicht später als 1 Woche nach der letzten Eculizumab-Dosis bzw. 6 Wochen nach der letzten Ravulizumab-Dosis eingeleitet werden. Wechsel von anderen Komplementinhibitoren wurden nicht untersucht.

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier*****Behandlungsdauer***

Die Erkrankung erfordert eine langfristige Behandlung. Ein Absetzen wird nicht empfohlen, außer bei entsprechender klinischer Indikation.

***Gegenanzeigen***

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Patienten, die aktuell nicht gegen *Neisseria meningitidis* und *Streptococcus pneumoniae* geimpft sind, es sei denn, das Risiko einer Verzögerung der Behandlung überwiegt das Risiko einer Infektion. Nicht abgeklungene Infektion durch bekapselte Bakterien.

***Besondere Patientengruppen und Vorsichtsmaßnahmen***

Bei Patienten ab 65 Jahren sowie Patienten mit leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Zu Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder Dialysepflicht liegen keine Daten vor. Die Anwendung bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung wird nicht empfohlen. Zur Sicherheit und Wirksamkeit von Iptacopan bei Patienten unter 18 Jahren liegen keine Daten vor.

Bei schwangeren Frauen darf die Anwendung nur nach einer sorgfältigen Nutzen-Risiko-Abwägung in Betracht gezogen werden. Es ist nicht bekannt, ob Iptacopan in die Muttermilch übergeht. Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Es liegen keine Daten zu den Auswirkungen von Iptacopan auf die Fertilität beim Menschen vor.

***Risk-Management-Plan (RMP)***

Der RMP umfasst zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung. Nach diesen muss der Zulassungsinhaber sicherstellen, dass alle Ärzte und Patienten, die Iptacopan verschreiben bzw. anwenden, Zugang zum ärztlichen Schulungsmaterial bzw. Informationspaket für Patienten haben, das Informationen zu den folgenden sicherheitsrelevanten Aspekten vermittelt: Infektionen durch bekapselte Bakterien, schwerwiegende Hämolyse nach Absetzen von Iptacopan.