

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Iptacopan (Fabhalta[®])

Novartis Pharma GmbH

Modul 3 B

*Nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit PNH,
die eine hämolytische Anämie aufweisen*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Stand: 26.06.2024

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	7
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	10
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	10
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	12
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	12
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	24
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	28
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	41
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	47
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	48
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	49
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	59
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	59
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	61
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	62
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	63
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	65
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	66
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	68
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	69
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	71
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	71
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	77
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	78
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	79
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	80
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	81
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	81
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	82
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	83

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Klassifikation des hämatologischen Ansprechens unter Anti-Komplement-Therapie mit Anti-C5-Antikörpern bei PNH	22
Tabelle 3-2: Literaturangaben zur Inzidenz und Prävalenz der PNH	29
Tabelle 3-3: Herleitung der Inzidenzrate von Patienten mit PNH bei Diagnosestellung pro 100.000 Patienten pro Jahr in der InGef-Forschungsdatenbank	33
Tabelle 3-4: Inzidenzrate von Patienten mit PNH bei Diagnosestellung pro 100.000 Einwohner in Deutschland pro Jahr	35
Tabelle 3-5: Herleitung der Prävalenz von Patienten mit PNH pro 100.000 Personen pro Jahr in der InGef-Forschungsdatenbank	36
Tabelle 3-6: Prävalenz von Patienten mit PNH pro 100.000 Personen pro Jahr in der deutschen Gesamtpopulation.....	37
Tabelle 3-7: Inzidente erwachsene Patienten mit PNH in den Jahren 2017 bis 2021 nach Alter und Geschlecht.....	38
Tabelle 3-8: Prävalente erwachsene Patienten mit PNH in den Jahren 2017 bis 2022 nach Alter und Geschlecht.....	38
Tabelle 3-9: Prognose der Inzidenz von Patienten mit PNH in der deutschen Gesamtpopulation.....	40
Tabelle 3-10: Entwicklung und Prognose der Prävalenz von Patienten mit PNH in der deutschen Gesamtpopulation.....	41
Tabelle 3-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	41
Tabelle 3-12: Herleitung der Prävalenz von erwachsenen Patienten mit PNH pro 100.000 Erwachsene pro Jahr in der InGef-Forschungsdatenbank.....	43
Tabelle 3-13: Prävalenz von erwachsenen Patienten mit PNH pro 100.000 Erwachsene pro Jahr in Deutschland.....	43
Tabelle 3-14: Prävalenz von erwachsenen Patienten mit PNH pro 100.000 Erwachsene pro Jahr in der GKV	44
Tabelle 3-15: Zusammenfassung der Herleitung der Patientenzahlen in der Zielpopulation (therapienaiv)	47
Tabelle 3-16: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	48
Tabelle 3-17: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	60
Tabelle 3-18: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	61
Tabelle 3-19: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	61
Tabelle 3-20: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	63

Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	64
Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	65
Tabelle 3-23: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	65
Tabelle 3-24: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	66
Tabelle 3-25: Nebenwirkungen	76
Tabelle 3-26: Zusammenfassung der Risikominimierungsaktivitäten.....	80
Tabelle 3-27: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	82

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Das Komplementsystem und der Faktor-B-Inhibitor Iptacopan.	13
Abbildung 3-2: Pathophysiologie der PNH.	15
Abbildung 3-3: Fließschema für die Diagnostik der PNH.....	19
Abbildung 3-4: Die PNH-Klongröße weist eine bimodale Verteilung auf und korreliert mit der klinischen Symptomatik der Patienten.	20
Abbildung 3-5: Fließschema für die Therapie bei PNH gemäß der Onkopedia Leitlinie Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie der DGHO	21

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AA	Aplastische Anämie
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein
BMF	Bone marrow failure (Knochenmarkversagen)
C	Complement component (Komplementkomponente)
CD55	Complement Decay Accelerating Factor (DAF)
CD59	Membrane Inhibitor of Reactive Lysis (MIRL)
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CYP2C8	Cytochrom P450 2C8
CYP3A4	Cytochrom P450 3A4
DESTATIS	Statistisches Bundesamt
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.
DBP	Diastolic blood pressure
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
eGFR	geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
EK	Erythrozytenkonzentrat
EMA	European Medicines Agency
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
FLAER	Fluorescein-labeled proaerolysin
GPI	Glycophosphatidylinositol
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GvHD	Graft-versus-Host-Erkrankung
Hb	Hämoglobin
HDA	High Disease Activity (hohe Krankheitsaktivität)
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, <i>German Modification</i>

Abkürzung	Bedeutung
InGef	Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin
IU	International Unit
KG	Körpergewicht
KI	Konfidenzintervall
LDH	Laktat-Dehydrogenase
LDL	Low Density Lipoprotein
MAC	Membrane Attack Complex (Membranangriffskomplex)
MAH	Marketing Authorisation Holder
MAVE	Major Adverse Vascular Events
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
mmHg	Millimeter-Quecksilbersäule
MRHD	Maximum Recommended Human Dose
n	Zahl der Patienten in der jeweiligen Kategorie
N	Zahl der eingeschlossenen Patienten
n.a.	Nicht angegeben
NO	Stickstoffmonoxid
OATP1B1/3	Organic Anion Transporting Polypeptide 1/3
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PE	Polyethylen
PgP	Permeability Glycoprotein
PIG-A	Phosphatidylinositolglykan Klasse A
PNH	Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie
PSURs	Periodic Safety Update Reports
PVC	Polyvinylchlorid
PVDC	Polyvinylidenchlorid
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire Core 30
RMP	Risikomanagement-Plan
SGB	Sozialgesetzbuch
TE	Thrombembolische Ereignisse
UGT1A1	UDP-Glucuronosyltransferase 1 Polypeptid A1
ULN	Upper Limit of Normal
VerfO	Verfahrensordnung

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Gemäß Zulassung wird Iptacopan angewendet als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die eine hämolytische Anämie aufweisen [1]. 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 des vorliegenden Dossiermoduls 3B ist die Population der Patienten, die naiv gegenüber der Behandlung mit einem Komplementinhibitor sind (nicht vorbehandelte Patienten). Die Module mit der Kodierung A beziehen sich auf die Population der Patienten, die bereits mit einem Komplementinhibitor behandelt wurden (vorbehandelte Patienten).

Auf Basis der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 hat Iptacopan am 17. Mai 2024 den Status eines Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug Designation) durch die Europäische Kommission erhalten [2]. 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 [3]. Für Iptacopan ist aus diesem Grund keine zweckmäßige Vergleichstherapie zu benennen. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf Grundlage der Zulassungsstudien festgestellt.

In der Zulassungsstudie APPOINT-PNH wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Iptacopan in der Population der nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten mit PNH, die eine hämolytische Anämie aufweisen, untersucht. Zusätzlich wurden in der nicht-interventionellen Studie APPEX die Ergebnisse der APPOINT-PNH-Studie kontextualisiert, indem, basierend auf einer retrospektiven Datenauswertung, Schätzungen zum potenziellen Ansprechen auf eine Behandlung mit einem Anti-C5-Antikörper bei therapie-naiven Patienten abgeleitet und mit der mit Iptacopan behandelten APPOINT-PNH-Kohorte verglichen wurden [4-8].

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Da es sich bei Iptacopan um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) handelt, gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf Grundlage der Zulassungsstudien bestimmt. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie ist deshalb nicht zu bestimmen [3].

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine

Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend (siehe oben).

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben stammen aus der Fachinformation zu Iptacopan [1], der aktuellen Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) [9], der Kennzeichnung von Iptacopan als Orphan Drug durch die Europäische Kommission [2], der Verfahrensordnung des G-BA [3] sowie den Unterlagen zur Zulassungsstudie APPOINT-PNH und der nicht-interventionellen vergleichenden Studie APPEX [4-8].

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Novartis Pharma GmbH. (2024) Fachinformation Fabhalta 200 mg Hartkapseln. Stand: Mai 2024.
2. European Commission. (2024) Commission implementing decision "Fabhalta - iptacopan" 17.5.2024.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). (2021) Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Anlage II.1 zum 5. Kapitel - Erstellung und Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Stand: 03.08.2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/17-98-4827/2021-08-03_An12_1_Erstellung-Einreichung-Dossier.pdf (abgerufen am: 17.02.2024).
4. Novartis Pharma GmbH. (2023) Clinical Study Report. LNP023/Iptacopan; CLNP023C12301: A multicenter, single-arm, open-label trial to evaluate efficacy and safety of oral twice daily iptacopan in adult PNH patients who are naive to complement inhibitor therapy. Primary endpoint analysis. Version 1.0. 22.02.2023. Vertraulich.

5. Novartis Pharma GmbH. (2023) Study No. APPEX/CLNP023N12002R. Final report of NIS-SUD with no Novartis drug in focus Hematological response in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria treated with anti-C5 antibody: an external control arm study for iptacopan use in anti-C5 naïve patients. Version 1.0 15.08.2023. Vertraulich.
6. Novartis Pharma GmbH. (2023) Research Collaboration Protocol (APPEX/CLNP023N12002R) Hematological response in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria treated with anti-C5 antibody: an external control arm study for iptacopan use in anti-C5 naïve patients. Version 2.0 29.03.2023. Vertraulich.
7. Novartis Pharma GmbH. (2022) LNP023/Iptacopan Clinical Trial Protocol CLNP023C12301 A multicenter, single-arm, open-label trial to evaluate efficacy and safety of oral, twice daily iptacopan in adult PNH patients who are naive to complement inhibitor therapy. Version 4.0 28.03.2022. Vertraulich.
8. Peffault de Latour R, Röth A, Kulasekararaj AG, Han B, Scheinberg P, Maciejewski JP, et al. Oral Iptacopan Monotherapy in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *N Engl J Med.* 2024;390(11):994-1008.
9. Schubert J BP, Brümmerdorf TH, Höchsmann B, Panse J, Röth A, Schrezenmeier H, Stüssi G. (2023) DGHO-Leitlinie - Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH). Stand: Juni 2023. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/paroxysmale-naechtliche-haemoglobinurie-pnh/@@guideline/html/index.html> (abgerufen am: 13.07.2023).

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

3.2.1.1 Überblick über die Erkrankung

Die PNH ist eine seltene, erworbene und potenziell lebensbedrohliche hämatologische Erkrankung [1]. Zugrunde liegende Ursache der Erkrankung ist eine Mutation im PIG-A-Gen (Phosphatidylinositol Glycan Anchor Biosynthesis Class A), die in einer oder mehreren multipotenten hämatopoetischen Stammzellen im Knochenmark auftritt [1, 2]. In Folge fehlen einem Anteil der peripheren Blutzellen wichtige komplementregulierende Proteine. Besonders auf der Oberfläche der Erythrozyten kommt das Fehlen von Glycosylphosphatidylinositol (GPI)-verankerten Proteinen zum Tragen. Es führt zu einer Überregulierung des Komplementsystems und letztlich zu einer Zerstörung der Erythrozyten. Das klinische Erscheinungsbild der PNH ist sehr variabel. Hauptmerkmal ist das Vorhandensein einer chronisch verlaufenden, Coombs-negativen hämolytischen Anämie, die durch eine anhaltende intravasale Hämolyse mit periodischen Exazerbationen charakterisiert ist. Zusätzlich besteht eine ausgeprägte Tendenz zur Ausbildung venöser und arterieller Thrombosen, welche unbehandelt zu einer signifikant erhöhten Morbidität und Mortalität der betroffenen Patienten führt [1]. Es handelt sich um eine seltene Erkrankung, die in europäischen Ländern mit einer Inzidenz von 0,8 bis 3,5 Fällen pro einer Million Einwohner auftritt [2-6]. Aufgrund der klinischen Heterogenität wird davon ausgegangen, dass die PNH „unterdiagnostiziert“ wird [1]. Grundsätzlich kann die PNH in jedem Alter auftreten. In der Regel sind die PNH-Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung zwischen 36 bis 63 Jahre alt. Die PNH tritt ausgeglichen bei Männern und Frauen auf [7, 8]. Fast alle PNH-Patienten (> 90 %) weisen mindestens ein krankheitsassoziiertes Symptom auf [9].

Das Komplementsystem

Das Komplementsystem besteht aus mehr als 30 im Blut und Körperflüssigkeiten zirkulierenden Plasmaproteinen, den Komplementfaktoren. Es ist eine wichtige Komponente des angeborenen Immunsystems [10].

Die Komplementfaktoren werden größtenteils in der Leber gebildet, von wo aus sie als inaktive Vorstufen in das Blut gelangen. Bei Pathogenkontakt oder Aktivierung von Antikörper-

Antigen-Komplexen läuft eine Kaskade proteolytischer Reaktionen ab, an deren Ende drei Effektorfunktionen stehen:

- **Opsonierung:** Aktivierte Komplementfaktoren (C3b) werden auf der Oberfläche von Krankheitserregern abgelagert, die durch Komplementrezeptoren von Phagozyten erkannt werden. Dadurch wird die Zerstörung jener Krankheitserreger ermöglicht [10].
- **Lyse:** Verschiedene Komplementfaktoren (C5b, C6, C7, C8 und C9) lagern sich auf der Pathogenoberfläche ab und bilden eine Pore in der Zellmembran der Fremdzelle. Diese Pore wird Membranangriffskomplex (membrane attack complex, MAC) genannt. Die Perforation der Zellmembran löst eine Lyse des Pathogens aus [10].
- **Bildung von Anaphylatoxinen:** Bei der proteolytischen Aktivierung von C3, C4 und C5 entstehen kleine Spaltpeptide (u.a. C3a), die als Anaphylatoxine (proinflammatorische Entzündungsmediatoren) wirken [10].

Komplementaktivierung

Die Komplementaktivierung kann auf drei Wegen erfolgen: dem klassischen Aktivierungsweg, dem alternativen Aktivierungsweg und dem Lektinweg (siehe Abbildung 3-1).

Im Zentrum des Systems steht das lösliche Protein C3. Das Ziel der drei Aktivierungswege ist die Bildung eines Proteins, das C3 in seine aktive Form C3b und C3a spalten kann - die C3-Konvertase [10]. C3a wirkt als proinflammatorischer Mediator, während C3b an die Zelloberfläche von Pathogenen binden kann und dort der Opsonierung dient [11, 12].

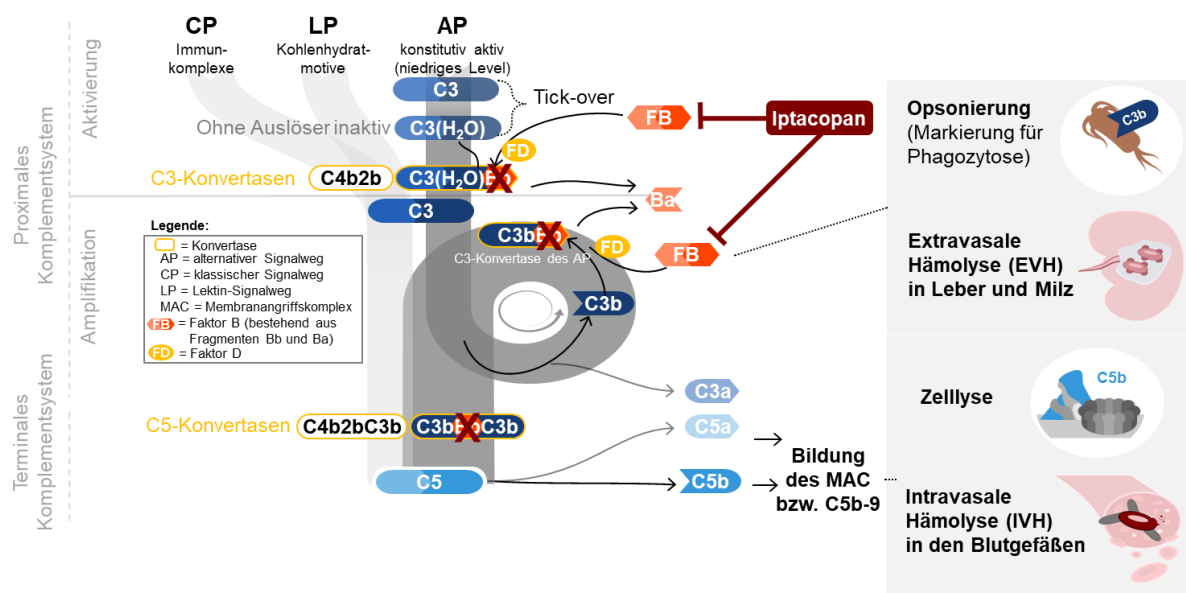


Abbildung 3-1: Das Komplementsystem und der Faktor-B-Inhibitor Iptacopan.

Quelle: modifiziert nach Schubart et al. 2019 [13]

Die Aktivierung des Komplementsystems über den klassischen sowie den Lektin-Signalweg beruht auf der Erkennung von Kohlenhydratmustern der Pathogene oder Immunstrukturen [11,

14, 15]. Der alternative Weg ist Schätzungen zufolge für mehr als 80 % der Komplementaktivierung verantwortlich und kann durch zwei Prozesse eingeleitet werden [12]. Einerseits wird kontinuierlich ein geringer Teil des im Blutplasma gelösten C3-Proteins zu C3(H₂O) hydrolysiert („tick-over“) [11]. C3(H₂O) kann Faktor-D-vermittelt an Faktor B binden, wodurch die C3-Konvertase C3(H₂O)Bb gebildet wird, die C3 zu C3a und C3b spaltet [11]. Andererseits kann der alternative Weg auch durch C3b aktiviert werden, das infolge des klassischen oder Lektin-Wegs bereits auf der Oberfläche von Pathogenen lokalisiert ist. Durch Bindung an die Zellmembran durchläuft C3b eine strukturelle Änderung und ist in der Lage Faktor B zu binden. Dadurch kann Faktor B durch den Faktor D in Ba und Bb gespalten werden. So entsteht die C3-Konvertase C3bBb des alternativen Wegs [14]. C3bBb kann eine Amplifikationsschleife auslösen, indem es weiteres C3 in C3a und C3b spaltet [12].

Am terminalen Abschnitt des Komplementsystems werden die C3-Konvertasen (C4b2b im Lektin- und klassischen Weg bzw. C3bBb im alternativen Weg) durch Anlagerung eines weiteren C3b in C5-Konvertasen überführt [11, 12]. Die C5-Konvertase bindet C5 und spaltet es in C5a und C5b. C5a zählt, ebenso wie C3a, zu den Anaphylatoxinen und kann die Chemotaxis von Leukozyten, sowie die Degranulation von Phagozyten, Mastzellen und Basophilen induzieren. C5b ist essenziell für die Funktion des Komplementsystems, da es die Bildung eines terminalen Membranangriffskomplexes (MAC; C5b-9) induziert. Der MAC stellt eine Pore innerhalb der Zellmembran der Fremdzelle dar. Die Perforation der Zellmembran verursacht die Zellyse.

Die Regulierung des Komplementsystems ist von großer Bedeutung, um eine übermäßige Aktivierung und Gewebeschäden zu verhindern. Hierbei spielen die Proteine CD55 und CD59 eine entscheidende Rolle [10]. CD55 und CD59 befinden sich auf der Oberfläche vieler körpereigener Zellen und schützen diese vor Opsonierung und Zellyse, indem sie die Aktivierung von C3 und des MAC hemmen. CD55 (Decay accelerating factor), ein Zerfalls-Beschleunigungsfaktor, konkurriert dabei an der Zelloberfläche mit Faktor B um die Bindung an C3b und kann Bb aus der Konvertase verdrängen, wenn diese sich bereits gebildet hat. CD59 (Membrane-Inhibitor of reactive lysis) verhindert die Bildung des terminalen Membranangriffskomplexes, indem es an die entstehenden Komplementkomplexe bindet und den Einbau in die Zellmembran verhindert [10]. Für die Funktion von CD55 und CD59 ist es wichtig, dass sie mit Hilfe von GPI auf der Zelloberfläche verankert sind und somit lokal in hoher Konzentration vorkommen [16].

Pathomechanismen der PNH

Bei der PNH handelt es sich um eine klonale Erkrankung, die durch eine erworbene somatische Mutation im PIG-A-Gen in einem Anteil von hämatopoetischen Stammzellen verursacht wird. PIG-A ist auf dem X-Chromosom lokalisiert und kodiert für ein Protein, das für die Bildung des GPI-Ankers für einige Membranproteine wesentlich ist [16]. Die Mutation tritt zufällig in einzelnen Stammzellen des Knochenmarks auf, sodass eine sogenannte Mosaiksituation aus GPI-defizienten Zellen und Zellen ohne GPI-Defekt entsteht [1, 17]. Den davon abgeleiteten prozentualen Anteil GPI-defizienter Zellen im peripheren Blut bezeichnet man als PNH-Klongröße. Die Klongröße bei Patienten mit PNH kann deutlich variieren, das heißt nur wenige

bis hin zur Mehrzahl aller Blutzellen ausmachen, und ist eng mit dem klinischen Erscheinungsbild der Patienten assoziiert [4, 7, 18, 19].

Als Konsequenz des GPI-Defizits in einem signifikanten Anteil der peripheren Blutzellen fehlen wichtige komplementregulierende Proteine wie CD55 und CD59. Dies kommt besonders auf der Oberfläche der Erythrozyten zum Tragen (siehe Abbildung 3-2).

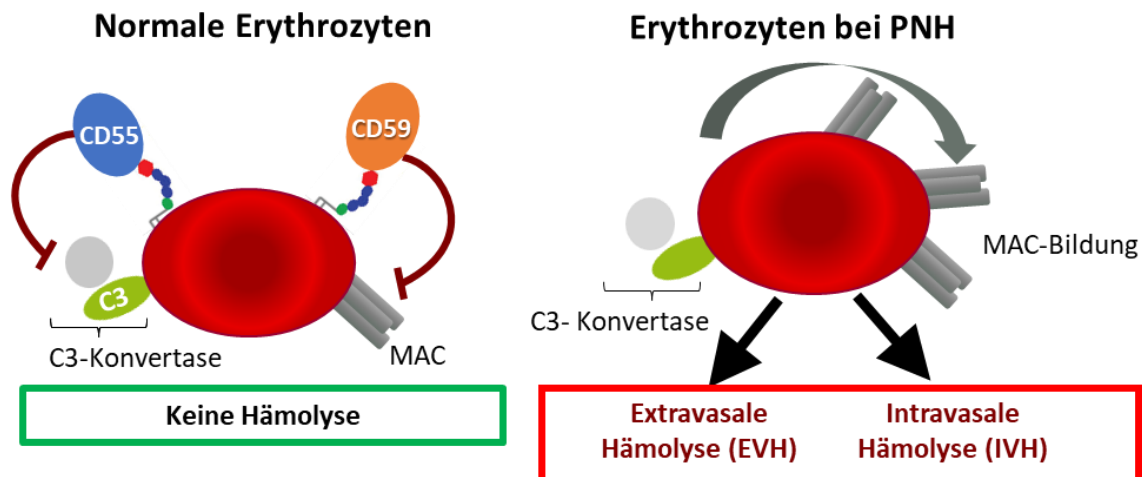


Abbildung 3-2: Pathophysiologie der PNH.

Abkürzungen: C, Complement component; CD55, Complement Decay Accelerating Factor; CD59, Membrane Inhibitor of Reactive Lysis; EVH, Extravasale Hämolyse; IVH, Intravasale Hämolyse; MAC; Membrane Attack Complex

Quelle: Novartis intern; modifiziert nach Luzzatto et al. 2010 [20].

Durch das teilweise oder vollständige Fehlen von CD59 sind GPI-defiziente Erythrozyten anfällig für eine ständige Lyse durch den terminalen MAC. Zudem wird der Zerfall der C3-Konvertasen nicht mehr durch den gleichzeitig fehlenden Zerfallsbeschleunigungsfaktor CD55 beschleunigt [1, 21]. Folge ist eine unkontrollierte intravasale Hämolyse und die damit verbundene vermehrte Freisetzung von Hämoglobin (Hb) und verschiedenen zytoplasmatischen Bestandteilen aus den Erythrozyten [1, 21].

Das freigesetzte Hb ist ein zentraler pathophysiologischer Mechanismus der PNH. Freies Hb wird physiologischerweise durch Haptoglobin gebunden und über die Leber metabolisiert. Wenn das Haptoglobin aufgebraucht bzw. seine Bindungskapazität überschritten wird, akkumuliert das freie Hb im Blut und wird in der Folge über die Nieren ausgeschieden. Die Hämoglobinurie ist für den verfärbten (Morgen-)Urin verantwortlich, der bei etwa einem Viertel der PNH-Patienten bei Diagnose auftritt [1].

Die Freisetzung von Hb und Arginase bewirkt außerdem eine Hemmung der Stickstoffmonoxid-Synthese und einen vermehrten Verbrauch von Stickstoffmonoxid (NO). NO ist ein wichtiger Regulator des Tonus der glatten Muskulatur des Gastrointestinaltrakts und der Blutgefäßweite. Die Folgen der NO-Erschöpfung im Plasma sind vielfältig, u.a. glattmuskuläre Dystonie, Endotheldysfunktion, Vasokonstriktion, Aggregation und

Aktivierung von Thrombozyten sowie eine mangelnde Inhibition des Gerinnungsfaktors XIIIa [1].

Die Dystonie der glatten Muskulatur kann einige der unspezifischen Symptome der PNH wie Schluckbeschwerden, Bauchschmerzen und erektile Dysfunktion erklären. Das freie Hb mit gebundenem Eisen ist neben dem erhöhten Gefäßtonus ein zentraler Faktor für die Entwicklung einer chronischen Niereninsuffizienz. Die mit der NO-Erniedrigung einhergehende Endotheldysfunktion, Vasokonstriktion, Thrombozytenaggregation tragen u.a. zum multifaktoriellen Geschehen der Thrombusbildung bei PNH bei. Ebenso lassen sich ausgeprägte pulmonale Hypertonien, eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion und chronische Fatigue bei PNH-Patienten durch einen erheblichen NO-Verbrauch erklären [1]. Als weitere Pathomechanismen der PNH werden eine autoimmun-medierte Depletion gesunder Stammzellen mit konsekutiver Anreicherung GPI-defizienter PNH-Stammzellen sowie ein intrinsischer Wachstumsvorteil GPI-defizienter gegenüber normal exprimierender Stammzellen diskutiert [1]. Zudem haben Untersuchungen gezeigt, dass Patienten mit PNH neben der charakteristischen PIG-A Mutation weitere somatische Mutationen ähnlich wie beim myelodysplastischen Syndrom (MDS) und der akuten myeloischen Leukämie aufweisen [1].

Unter der Therapie mit Anti-C5-Antikörper besteht zusätzlich das Phänomen der außerhalb der Gefäße stattfindenden, extravasalen Hämolyse, ausgelöst durch C3b-Opsonierung [22] (siehe Abbildung 3-2). Als Konsequenz der extravasalen Hämolyse können auch unter der Therapie mit Anti-C5-Antikörpern symptomatische Anämien auftreten [1]. Dadurch bestimmt die extravasale Hämolyse neben Faktoren wie der Schwere des begleitenden Knochenmarkversagens das klinische Ansprechen unter Therapien mit Anti-C5-Antikörpern [1].

Klinisches Erscheinungsbild

Die PNH ist eine chronische Erkrankung, deren Anzahl, Art und Schweregrad der Symptome sehr patientenindividuell ist. Internationale PNH-Registerdaten weisen darauf hin, dass die große Mehrheit der PNH-Patienten (> 90 %) mindestens ein krankheitsassoziiertes Symptom zeigt [9]. Nur bei etwa 26 % der PNH-Patienten fällt die Erkrankung über die oft als „klassisches Zeichen“ angesehene Ausscheidung von Hb über den (Morgen-)Urin auf [1]. Sehr häufig geht die PNH mit einer ausgeprägten Fatigue einher (80 %). Weitere häufige Symptome sind Dyspnoe (45 bis 64 %), chronische Nierenerkrankungen (65 %) und Kopfschmerzen (63 %) [7, 9, 23-26]. Zu den weiteren unspezifischen Symptomen gehören Thoraxschmerzen, Dysphagie und erektile Dysfunktion [27].

Hämolyse

Die Coombs-negative Hämolyse und Hämoglobinurie sind Leitsymptome der PNH [28]. Bei gesunden Menschen werden Erythrozyten nach Ablauf ihrer normalen Lebensdauer von zirka 120 Tagen aus der Zirkulation entfernt. Liegt eine Hämolyse vor, findet ein verfrühter Abbau der Erythrozyten bei einer verkürzten Lebensdauer von weniger als 100 Tagen statt [29]. Falls mehr Erythrozyten zerstört als nachgebildet werden, kann es zu einer Anämie kommen. Eine Anämie ist durch eine verringerte Sauerstofftransportkapazität des Blutes gekennzeichnet, was

eine Unterversorgung der Organe mit Sauerstoff zur Folge hat. Dies kann zu Symptomen wie Fatigue, Schwäche, Schwindel und Dyspnoe führen. Der Umfang der Hämolyse ist abhängig von der PNH-Klonggröße, und korreliert wiederum mit dem Ausmaß der Fatigue von Patienten mit PNH [1]. Unbehandelt verläuft die Hämolyse in der Regel chronisch mit Episoden von hämolytischen Krisen und anfallsartigem Auftreten des dunkel-verfärbten (Morgen-)Urins. Das Risiko hämolytischer Krisen bei PNH steigt mit körperlicher Belastung, Infektionen, operativen Eingriffen oder der Gabe von Kontrastmitteln [1].

Eine hämolytische Krise ist durch eine plötzlich eintretende, massive Auflösung der Erythrozyten gekennzeichnet. Solche Krisen können mit Fieber, Schüttelfrost, Schwäche, Kreislaufproblemen bis zum Schock, einem schnellen Abfall des Hb-Wertes, Kopf-, Bauch- und Rückenschmerzen sowie einer Hämoglobinurie einhergehen [30]. Eine Sonderform der Hämolyse stellt die Durchbruchhämolyse unter Therapie dar. Hierbei kommt es zum erneuten Auftreten der intravasalen Hämolyse trotz Behandlung mit einem Komplementinhibitor. Die klinische Symptomatik kann Hämoglobinurie, Bauchschmerzen, Atemnot sowie die geschilderten PNH-typischen Symptome beinhalten. Kriterien im Labor sind durch einen Abfall des Hb-Wertes sowie einer signifikanten LDH-Erhöhung gekennzeichnet [1].

Thrombophilie

Thrombembolische Ereignisse treten bei bis zu 44 % der Patienten mit PNH auf und sind die Hauptursache für die erhöhte Morbidität und Mortalität der Erkrankung [1, 31]. Bis zu 67 % der Todesfälle mit bekannter Ursache werden bei unbehandelten PNH-Patienten durch eine Thrombembolie verursacht [32, 33]. Thrombembolische Ereignisse können venös und arteriell lokalisiert sein, wobei die Mehrheit das venöse System betrifft. Häufig treten venöse thrombembolische Ereignisse in abdominellen, insbesondere den splanchnischen, den hepatischen Venen, Zerebralvenen oder Hautvenen auf. Arterielle thrombembolische Ereignisse sind oft in zerebralen, koronaren, viszeralen sowie auch retinalen Gefäßen lokalisiert [1]. Risiken für die Entstehung von thrombembolischen Ereignissen sind Zeichen, die mit der hämolytischen Aktivität in Zusammenhang gebracht werden können. Diese sind die Größe des PNH-Klons, Hämoglobinurie, Dyspnoe, LDH-Erhöhung oder das Auftreten von Symptomen wie zum Beispiel abdominelle oder thorakale Schmerzen [1]. Die Inzidenz thrombembolischer Ereignisse bei der PNH hat sich seit der Einführung der Komplementinhibitoren deutlich reduziert und im Vergleich zu historischen Kontrollen hat sich die Überlebenszeit von symptomatischen Patienten mit PNH deutlich verbessert bzw. normalisiert [1, 34].

Fatigue

Über 80 % der Patienten mit PNH berichten über Fatigue, die eine deutliche Belastung und Einschränkung in der Lebensqualität der Patienten darstellt [7]. Aufgrund anhaltender Erschöpfung bzw. Müdigkeit können vielen Patienten nur in eingeschränktem Maße einem normalen Alltag bzw. Arbeitsalltag nachgehen und soziale Kontakte pflegen. Dadurch erfahren Betroffene eine erhebliche Beeinträchtigung des täglichen Lebens und der sozialen Teilhabe [35]. Der genaue Mechanismus, der bei der PNH zu Fatigue führt, ist nicht vollständig geklärt. Das Ausmaß der Fatigue und die damit verbundene Belastung der Patienten ist oft unverhältnismäßig höher als es der Grad der Anämie vermuten lässt [36]. Insbesondere der

durch die intravasale Hämolyse verursachte NO-Verlust scheint eine zentrale Rolle bei der Manifestation der Fatigue zu spielen [37]. Aus diesem Grund gilt die Hemmung der intravasalen Hämolyse als ein Hauptziel der therapeutischen Behandlung von PNH [38].

Renale Manifestation

Bei zwei Drittel aller Patienten mit PNH findet sich eine akute oder chronische Beeinträchtigung der Nierenfunktion [1, 31]. Eine Niereninsuffizienz (Stadien 3–5) wurde bei etwa 21 % der Patienten mit PNH beobachtet [25]. Bei 8 bis 18 % der Patienten mit PNH ist Nierenversagen die Haupttodesursache [39].

Pulmonale Manifestation

Ein häufiges Symptom der PNH ist eine Dyspnoe, die nicht ausschließlich mit der durch Hämolyse bedingten Anämie zusammenhängt [1]. Vielmehr führt die intravasale Hämolyse zu einem signifikanten Verbrauch von NO, was eine ausgeprägte pulmonale Hypertonie verursacht. Diese lässt sich durch eine deutliche Erhöhung des pro-BNP (pro-Brain Natriuretic Peptide) Wertes, der als Maßstab für die rechtsventrikuläre Dysfunktion dient, erfassen [40]. Zudem wurde in einer weiteren Publikation der gleichen Arbeitsgruppe die rechtsventrikuläre Funktionseinschränkung per Echokardiographie oder Kardio-Magnetresonanztomographie bei 8 von 10 Patienten gemessen. Bei 4 Patienten wurden in einer Perfusionsszintigraphie Perfusionsausfälle wie bei Thrombembolien gemessen, während bei den anderen 4 Patienten keine Anzeichen für ein thrombembolisches Ereignis vorlagen [40]. Somit ist das pathophysiologische Korrelat der pulmonalen Hypertonie einerseits wiederkehrende thrombembolische Ereignisse und andererseits eine direkte Folge des durch Hämolyse verursachten NO-Verbrauchs [1].

Sekundäre PNH im Zusammenhang mit anderen Knochenmarkserkrankungen

Die Aplastische Anämie und PNH sind zwei eng miteinander verwandte Knochenmarksversagen-Erkrankungen (Bone marrow failure - BMF) mit autoimmuner Ätiologie. In Abhängigkeit von der initialen PNH-Klongröße entwickeln etwa 15 bis 25 % der Patienten mit aplastischer Anämie eine klinische PNH [1]. Bereits zum Zeitpunkt der Diagnose weisen >50 % der Patienten mit aplastischer Anämie eine sehr kleine oder moderate GPI-defiziente Population auf [1, 41]. Bei der Mehrheit der Patienten mit aplastischer Anämie und PNH kommt es im Verlauf der Erkrankung zu einer klonalen Evolution mit der Entwicklung somatischer Veränderungen. Zwischen 15 bis 20 % der Patienten mit aplastischer Anämie und 2 bis 6 % der Patienten mit PNH entwickeln innerhalb der ersten 10 Jahre nach Diagnose ein sekundäres MDS oder eine akute Leukämie [42].

Diagnose

Die Diagnose der PNH gestaltet sich aufgrund der vielseitigen initialen Symptomatik schwierig. Zu den klinischen Leitsymptomen bei Diagnosestellung gehören Anämiesymptome, wie Fatigue, Thrombosen, Urinverfärbung, Thoraxschmerzen sowie Knochenmarkversagen oder Hämolyse (siehe Abbildung 3-3) [27]. Die initiale Diagnostik besteht, neben der Anamnese und körperlichen Untersuchung, aus einer Laboruntersuchung mit Differentialblutbild, Retikulozytenzählung, Hämolyse-Parameter (obligat: LDH, Bilirubin

gesamt, Bilirubin direkt; ergänzend: Haptoglobin, Hämopectin, Harnstatus mit Nachweis von Hb; fakultativ: freies Hb im Serum; Hämosiderin im Urin) und einem direkten Antiglobulintest [1]. Zusätzlich werden eine Knochenmarkdiagnostik sowie eine Sonographie für die Diagnose der PNH herangezogen [1]. Eine Knochenmarkdiagnostik mit Zytologie, Zytogenetik, Molekulargenetik und Histologie ist insbesondere angeraten, wenn eine Zytopenie eines so hohen Ausmaßes besteht, dass der Verdacht auf eine PNH in Zusammenhang mit einer anderen hämatologischen Erkrankung, z.B. aplastische Anämie oder MDS besteht [1].

Die Standardmethode zum Nachweis der PNH ist die hochsensitive durchflusszytometrische Untersuchung von Blutzellen. Bei der Untersuchung werden GPI-defiziente Zellen mit einer fluoreszenzmarkierten, inaktiven Variante des Aerolysin-Proteins (FLAER), welche direkt an das GPI-Ankermolekül bindet, identifiziert [1]. Die Durchflusszytometrie ermöglicht es, die betroffenen Zellarten sowie die Größe des PNH-Klons zu bestimmen und im Therapieverlauf zu untersuchen.

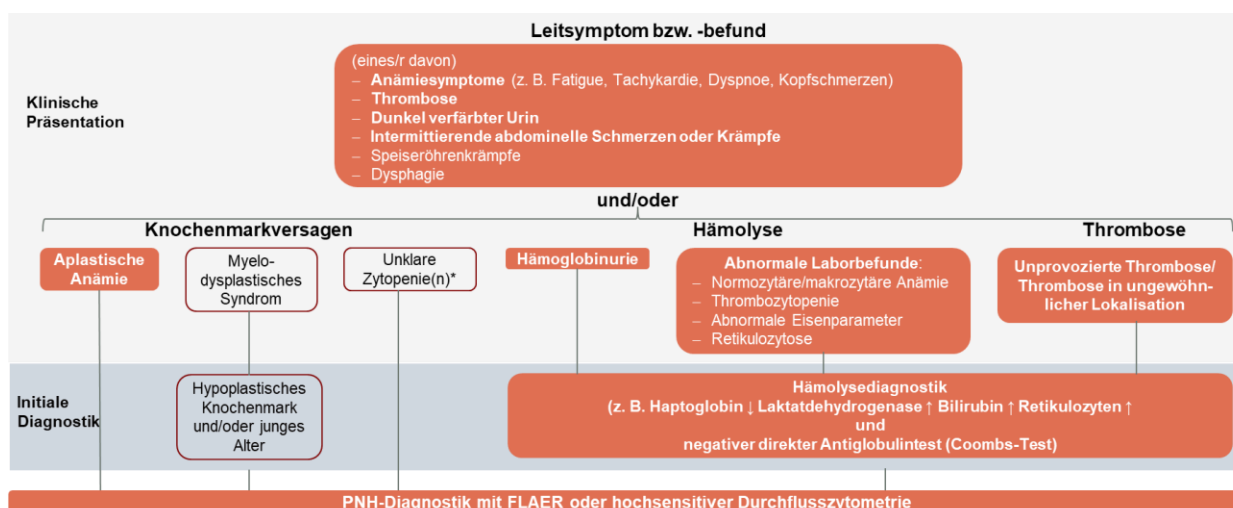


Abbildung 3-3: Fließschema für die Diagnostik der PNH

Abkürzungen: FLAER; Fluorescein-labeled proaerolysin; LDH, Laktat-Dehydrogenase

*unerklärliche persistierende Zytopenie bei Patienten, die die (minimalen) diagnostischen Kriterien für ein myelodysplastisches Syndrom nicht erfüllen.

Quelle: Novartis intern; modifiziert nach Röth et al. 2018 [27].

Klassifikation

Die Klassifikation der PNH erfolgt nach den Empfehlungen der „International PNH Interest Group“ (IPIG) [43]:

- „Klassische PNH“: Intravasale Hämolyse (LDH ↑, indirektes Bilirubin ↑, Haptoglobin ↓, Retikulozyten ↑, Hämoglobinurie); kein Anhalt für andere Knochenmarkerkrankungen

- „PNH im Kontext anderer Erkrankungen der Hämatopoese“: Zeichen der Hämolyse wie die klassische PNH; bestehende oder vorangegangene Knochenmarkerkrankung: aplastische Anämie, MDS oder Myelofibrose.
- „Subklinische PNH“: keine Hinweise auf Hämolyse; kleine GPI-defiziente Klone.

Bei Patienten, die eine "klassische PNH" mit klinischer Hämolyse, multiplen PNH-Symptomen und einem erhöhten Thromboserisiko aufweisen, liegt die durchschnittliche Größe der PNH-Klone bei über 70 % (siehe Abbildung 3-4) [19, 44]. Bei Patienten mit einer mittleren Klonegröße von etwa 11 % liegen meist Zytopenien und Knochenmarkversagen ohne klinische Hämolyse vor [19, 44].

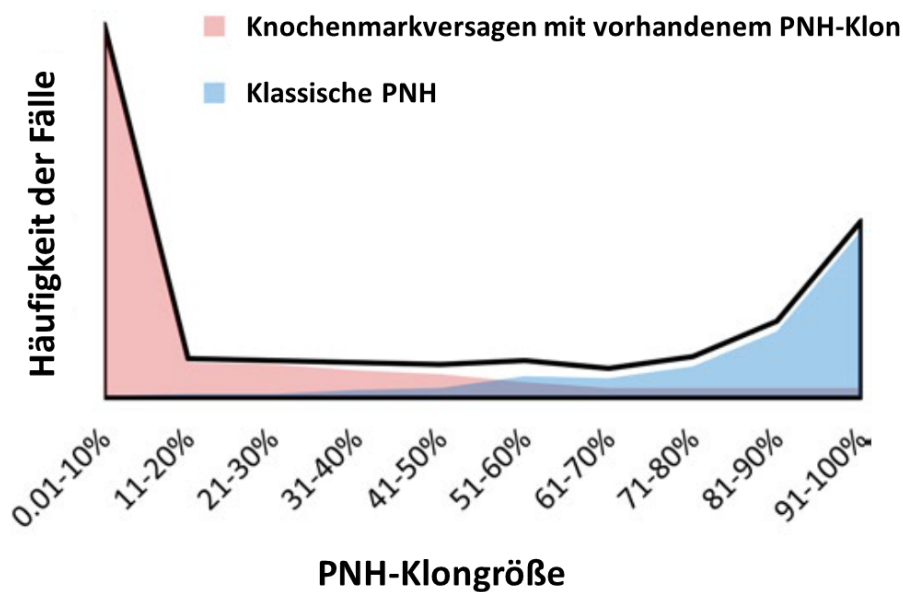


Abbildung 3-4: Die PNH-Klonegröße weist eine bimodale Verteilung auf und korreliert mit der klinischen Symptomatik der Patienten.

Quelle: modifiziert nach Babushok 2021 [18].

3.2.1.2 Therapie der PNH

Die Therapie der PNH erfolgt symptomorientiert (siehe Abbildung 3-5). Bei asymptomatischen Patienten empfiehlt die aktuelle Leitlinie der DGHO eine abwartende Haltung, ggf. mit prophylaktischer Antikoagulationstherapie. Für symptomatische PNH-Patienten mit einer klinisch relevanten Hämolyse ist die gezielte medikamentöse Inhibition der (terminalen) Komplement-Kaskade durch Anti-C5-Antikörper in Kombination mit supportiven Maßnahmen Therapiestandard [1]. Besteht bei Patienten unter Therapie mit einem Anti-C5-Antikörper über einen Zeitraum von 3 Monaten eine symptomatische Anämie aufgrund einer extravasalen Hämolyse, kann, laut Leitlinie der DGHO, eine Umstellung auf den C3-Inhibitor Pegcetacoplan erfolgen [1]. Pegcetacoplan wird angewendet als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit PNH, die eine hämolytische Anämie haben [45].

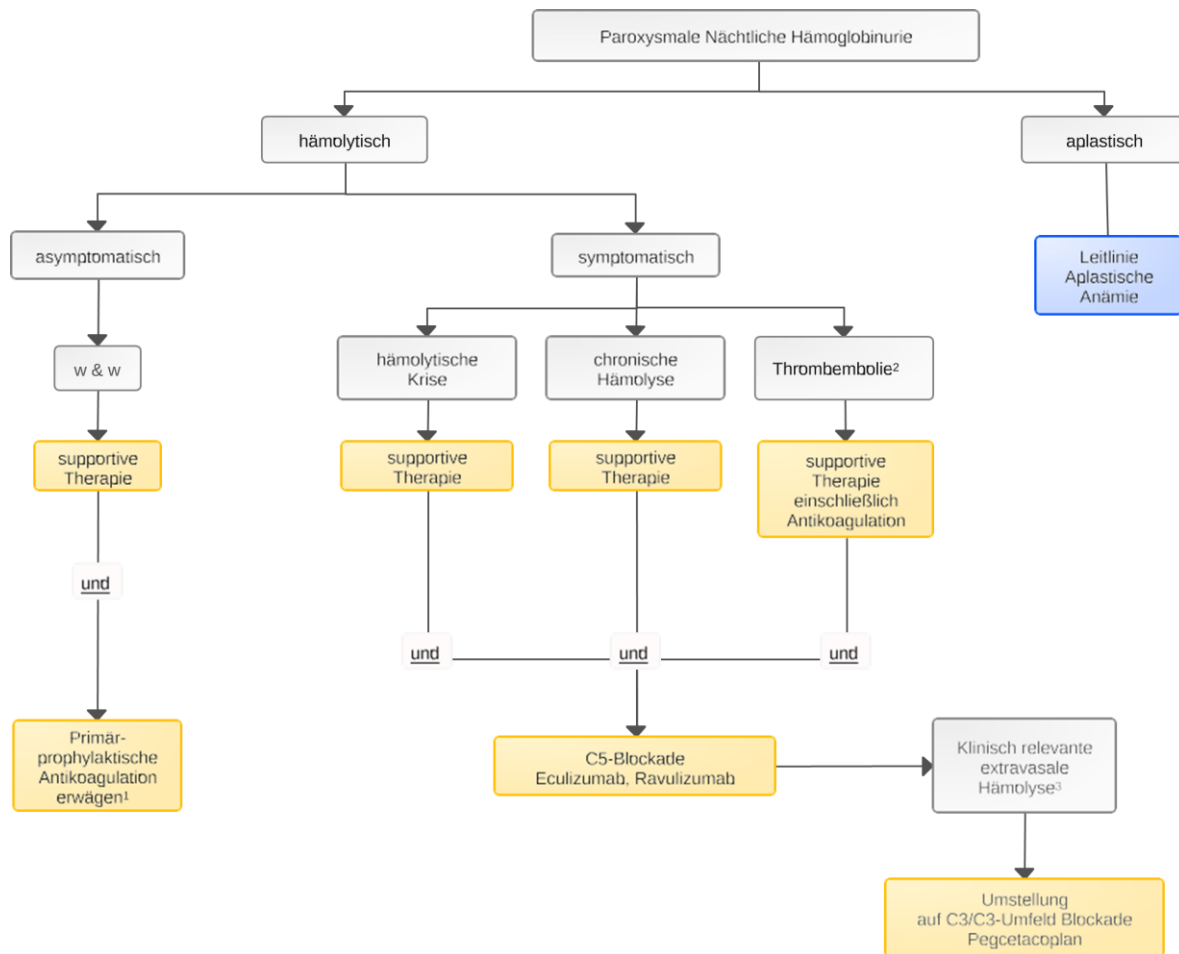


Abbildung 3-5: Fließschema für die Therapie bei PNH gemäß der Onkopedia Leitlinie Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie der DGHO

¹ Antikoagulation

² Venöse Thrombembolien bzw. Zustand nach stattgehabter venöser Thrombembolie oder erhöhtes Risiko.

³ Als klinisch relevante extravasale Hämolyse gilt die symptomatische Anämie mit oder ohne Transfusionsbedarf für mindestens drei Monate unter Therapie mit Anti-C5-Antikörper bei gleichzeitig bestehender signifikanter Retikulozytose und Hämolysezeichen.

Abkürzungen: DGHO, Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.; w & w, watch and wait

Quelle: Schubert et al. 2023 [1]

Die Klassifikation des hämatologischen Ansprechens beruht auf einer Beurteilung des Transfusionsbedarfs, des Hb-Wertes, des LDH-Wertes sowie der Retikulozytenzahl im Blut (siehe Tabelle 3-1) [1, 46].

Tabelle 3-1: Klassifikation des hämatologischen Ansprechens unter Anti-Komplement-Therapie mit Anti-C5-Antikörpern bei PNH

Ansprechen	Transfusionsbedarf	Hämoglobin	LDH ^a	Retikulozyten
Vollständiges Ansprechen	Kein	≥ 12 g/dl	≤ 1,5x ULN	und ≤ 150/nl
Sehr gutes Ansprechen	Kein	≥ 12 g/dl	> 1,5x ULN	oder > 150/nl
Gutes Ansprechen	Kein	≥ 10 g/dl – < 12 g/dl	A. ≤ 1,5x ULN B. > 1,5x ULN	Ausschluss AA/BMF
Partielles Ansprechen	Kein/gelegentlich (≤ 2 EKs alle 6 Monate)	≥ 8 g/dl – < 10 g/dl	A. ≤ 1,5x ULN B. > 1,5x ULN	Ausschluss AA/BMF
Geringfügiges Ansprechen[^]	Kein/gelegentlich (≤ 2 EKs alle 6 Monate)	< 8 g/dl	A. ≤ 1,5x ULN B. > 1,5x ULN	Ausschluss AA/BMF
	Regelmäßig (3-4 alle 6 Monate)	< 10 g/dl		
	Reduktion um ≥ 50%	< 10 g/dl		
Kein Ansprechen[^]	Regelmäßig (> 6 alle 6 Monate)	< 10 g/dl	A. ≤ 1,5x ULN B. > 1,5x ULN	Ausschluss AA/BMF

^a A. und B. sind Untergruppen ohne oder mit relevanter intravasaler Hämolyse
[°] Insbesondere bei Retikulozyten unter 60/nl wird eine Knochenmarkdiagnostik empfohlen
[^] Für Patienten, die die Transfusion von EKs ablehnen, gilt: Geringfügiges Ansprechen: Hämoglobin ≥ 6 g/dl – < 8 g/dl, kein Ansprechen: Hämoglobin < 6 g/dl
Zur Beurteilung sollte von Hämoglobin, LDH und Retikulozyten der Medianwert über 6 Monate beurteilt werden
Abkürzungen: AA, Aplastische Anämie; BMF, Bone marrow failure; dl, Deziliter; EKs, Erythrozytenkonzentrat; g, Gramm; LDH, Laktat-Dehydrogenase; nl, Nanoliter; ULN, Upper Limit of Normal
Quelle: Schubert et al. 2023 [1]

Kurative Therapie

Als der einzige potenziell kurative Therapieansatz bei PNH gilt die allogene Stammzelltransplantation [1]. Aufgrund der hohen transplantationsassoziierten Morbidität und Mortalität wird diese nur bei schweren aplastischen Anämien oder Komplikationen trotz Thromboseprophylaxe und Therapie mit einem Komplementinhibitor in Erwägung gezogen [1]. Zu den Komplikationen zählen rezidivierende Thrombembolien, sekundäres Knochenmarkversagen, Übergang in ein MDS oder eine akute Leukämie [47, 48].

Medikamentöse Therapien mit Komplementinhibitoren

Eine zielgerichtete Therapiestrategie bei symptomatischen Patienten mit PNH und Hämolyse stellt die Inhibition der Komplementfaktoren C3 und C5 dar [1].

Medikamentöse Therapie mit einem Anti-C5-Antikörper

In Deutschland sind die beiden monoklonalen Anti-C5-Antikörper Eculizumab und Ravulizumab zur Behandlung der symptomatischen PNH zugelassen [49, 50]. Anti-C5-Antikörper hemmen die Spaltung von C5 durch die C5-Konvertasen der verschiedenen Signalwege des Komplementsystems. Dadurch verhindern sie die Aktivierung des terminalen Komplementwegs, die Bildung von MAC und somit die intravasale Hämolyse bei einem Großteil der PNH-Patienten [51].

Das Behandlungsschema von Eculizumab besteht aus einer vierwöchigen Induktionsphase mit 600 mg Eculizumab als intravenöse Infusion über 25 bis 45 Minuten einmal wöchentlich, gefolgt von einer Behandlungsphase, in der 900 mg Eculizumab alle 2 Wochen intravenös verabreicht wird [50].

Die Behandlung mit Ravulizumab erfolgt in einer gewichtsabhängigen Dosierung. Zunächst erfolgt eine Aufsättigung mit 2700 mg Ravulizumab (≥ 40 bis < 60 kg KG = 2400 mg; ≥ 100 kg KG = 3000 mg). Nach zwei Wochen beginnt die Erhaltungstherapie mit 3300 mg (≥ 40 bis < 60 kg KG = 3000 mg; ≥ 100 kg KG = 3600 mg), bei der Ravulizumab jeweils im Abstand von acht Wochen appliziert wird. Die Infusionszeit beträgt in Abhängigkeit von Körpergewicht und Dosis zwischen 0,4 und 3,3 Stunden [49].

Sofern das Absetzen der Anti-C5-Antikörper-Therapie nicht klinisch angezeigt ist, wird eine lebenslange Therapie empfohlen. Patienten unter Eculizumab und Ravulizumab tragen ein erhöhtes Risiko für eine Meningokokken-Infektion bzw. -Sepsis. Bei Behandlung mit terminalen Komplementinhibitoren sind begleitende Schutzimpfungen gegen Meningokokken der Serogruppen A, C, W135 und Y und des Serotyps B obligatorisch [1].

Während die Anti-C5-Antikörper aufgrund ihres Wirkmechanismus die intravasale Hämolyse der PNH beeinflussen, bleibt die extravasale Hämolyse unbeeinflusst und bestimmt unter anderem das klinische Ansprechen unter diesen Therapien [1].

Medikamentöse Therapie mit einem C3-Inhibitor

Seit Dezember 2021 ist der C3-Inhibitor Pegcetacoplan für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit PNH, die nach Behandlung mit einem Anti-C5-Antikörper für mindestens drei Monate nach wie vor anämisch sind, zugelassen [52]. Im Mai 2024 erfolgte die Erweiterung der Indikation auf die Behandlung von erwachsenen Patienten mit PNH, die an hämolytischer Anämie leiden, als Monotherapie [45].

Pegcetacoplan übt eine breite Regulation der Komplementkaskade aus, indem es sowohl den alternativen Weg als auch zulassungsspezifisch den klassischen Weg und Lektinweg inhibiert. Pegcetacoplan bindet proximal an C3 und C3b, was die Spaltung von C3 in C3a und C3b hemmt, die Integration in den Enzymkomplex der C5-Konvertase verhindert und letztlich die Bildung vom MAC inhibiert. Dadurch, dass Pegcetacoplan sowohl auf C3b als auch auf MAC wirkt, werden Mechanismen kontrolliert, die sowohl zur intravasalen Hämolyse als auch zur extravasalen Hämolyse führen [53, 54]. Im Gegensatz zu den Anti-C5-Antikörpern Eculizumab

und Ravulizumab greift Pegcetacoplan vorher in die Kaskade ein und schützt dadurch die PNH-Erythrozyten vor Angriffen des Komplementsystems [53].

Pegcetacoplan wird zweimal wöchentlich als subkutane Infusion von 1.080 mg verabreicht [45]. Bei Umstellung von einem Anti-C5-Antikörper wird Pegcetacoplan in den ersten 4 Wochen als zweimal wöchentliche subkutane Dosis von je 1.080 mg zusätzlich zur aktuellen Dosis des Anti-C5-Antikörpers verabreicht, um das Risiko für eine Hämolyse bei abruptem Absetzen der Behandlung zu minimieren. Nach 4 Wochen muss der Patient den Anti-C5-Antikörper absetzen und anschließend die Behandlung als Monotherapie mit Pegcetacoplan fortsetzen [45].

Supportive Therapie

Zu den supportiven Maßnahmen gehören orale Eisen- und Folsäuresubstitution, sowie Erythrozytenkonzentrat-Transfusionen. Erythrozytenkonzentrat-Transfusionen sind jedoch mit dem gesundheitlichen Risiko einer allergischen Transfusionsreaktion, Infektion, hämolytischen Transfusionsreaktion, akuten Lungeninsuffizienz oder transfusionsassoziierten Graft-versus-Host-Erkrankung (GvHD) verbunden [55].

Antikoagulation

Nach stattgehabter Thrombembolie sollte eine längerfristige bzw. lebenslange Antikoagulation erfolgen. Eine Primärprophylaxe sollte erwogen werden, falls eine Komplement-blockierende Therapie nicht durchgeführt werden kann. Therapeutisch und prophylaktisch können Cumarine und Heparine eingesetzt werden [47, 48].

3.2.1.3 Beschreibung der Zielpopulation

Die Zielpopulation von Iptacopan umfasst gemäß dem zugelassenen Anwendungsgebiet erwachsene Patienten mit PNH, die eine hämolytische Anämie aufweisen [56]. Gegenstand des vorliegenden Dossiermoduls 3B ist die Population der Patienten, die naiv gegenüber der Behandlung mit einem Komplementinhibitor sind. Die Angaben für die Population der Patienten, die bereits mit einem Komplementinhibitor behandelt wurden, sind Modul 3A zu entnehmen.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

3.2.2.1 Krankheitslast und Prognose von Patienten mit PNH

Der natürliche Verlauf der PNH ist patientenindividuell und kann alle Abstufungen zwischen symptomfrei bis hin zu lebensbedrohlich aufweisen. Vor der Einführung der Komplementinhibitoren im Jahr 2007 betrug die mediane Überlebensdauer von Patienten mit PNH unter der zur Verfügung stehenden supportiven Therapie etwa 10 Jahre [57]. Zu den prognostischen Faktoren bei Diagnosestellung, die mit einer geringeren Überlebenswahrscheinlichkeit assoziiert waren, gehören ein Lebensalter über 55 Jahre, das Auftreten von thrombembolischen Ereignissen, die Entwicklung einer Panzytopenie, der Übergang in ein MDS oder eine akute Leukämie [28, 31]. Die Überlebenszeit hat sich mit Einführung der Komplementinhibition im Jahr 2007 deutlich verbessert und unterscheidet sich heutzutage nicht mehr signifikant von gesunden Kontrollen [7]. Allerdings treten bei einem Teil der Patienten mit PNH weiterhin nicht unerhebliche Komplikationen bzw. eine hohe Symptombelastung auf, die sich auf die Lebensqualität auswirkt und diese stark einschränken kann [9, 24, 58-60]. Besonders häufig berichteten Patienten über eine ausgeprägte und andauernde Fatigue-Symptomatik (80 %), Dyspnoe (64 %) und Kopfschmerzen (63 %) [7, 9, 23-26]. Besonders die Fatigue-Symptomatik kann von Patienten als psychisch stark belastend wahrgenommen werden, da sie mit einer sozialen Isolation oder auch Leistungseinbußen am Arbeitsplatz einhergehen kann [35]. Thrombembolische Ereignisse wie beispielsweise Venenthrombosen oder Schlaganfälle gehören zu den schwerwiegendsten Komplikationen, die das Risiko für Langzeitschäden erhöhen, und den häufigsten Todesursachen im Zusammenhang mit einer PNH [32]. Die Unsicherheit über den Verlauf der Krankheit, die möglichen Komplikationen und die Notwendigkeit regelmäßiger medizinischer Behandlung bzw. Kontrolle kann zu Stress und Angst führen [9].

3.2.2.2 Therapieoptionen und therapeutischer Bedarf

Die empfohlene Behandlung der PNH richtet sich nach dem Behandlungsschema in Abbildung 3-3. Die derzeitige Standardbehandlung der symptomatischen PNH ist die Behandlung mit den Anti-C5-Antikörpern Eculizumab bzw. Ravulizumab. Ergänzend werden supportive Maßnahmen wie die Substitution von Erythrozytenkonzentraten, die Gabe von Folsäure und Vitamin B12 sowie die orale Substitution von Eisen angeboten [1]. Um thrombembolischen Komplikationen vorzubeugen, können Antikoagulantien eingesetzt werden [1]. Besteht bei Patienten unter Therapie mit einem Anti-C5-Antikörper über einen Zeitraum von 3 Monaten eine symptomatische Anämie aufgrund einer extravasalen Hämolyse, kann, laut Leitlinien der DGHO, eine Umstellung auf den C3-Inhibitor Pegcetacoplan erfolgen [1].

Wirksamkeit und Verträglichkeit von Anti-C5-Antikörpern

Anti-C5-Antikörper reduzieren das Auftreten der intravasalen Hämolyse, thrombotischer Ereignisse, den Bedarf an Bluttransfusionen und steigern die Lebensqualität [61]. Allerdings zeigt die Auswertung internationaler Registerdaten, dass Patienten mit PNH auch unter einer Therapie mit Anti-C5-Antikörpern mitunter eine hohe Symptombelastung aufweisen, die sich auf die Lebensqualität auswirkt und stark einschränken kann [9, 58, 59].

So erreichen nur etwa 15 % der Patienten unter C5-Inhibition ein vollständiges hämatologisches Therapieansprechen, d.h. normale Hb-Werte (≥ 12 g/dl), LDH-Werte

($\leq 1,5 \times$ ULN) und Retikulozytenzahl ($\leq 150/\text{nl}$) [62]. Bis zu einem Drittel der PNH-Patienten, die mit einem Anti-C5-Antikörper behandelt werden, bleiben transfusionsabhängig. Zwischen 60 bis 84,1 % der Patienten weisen eine fortbestehende Anämie bzw. eine hohe Krankheitsaktivität und anhaltende Fatigue auf [1, 7, 46, 63, 64]. Bei der Mehrheit von Patienten mit fortbestehender Anämie liegt eine signifikante extravasale Hämolyse vor [53, 54]. In diesem Fall liegt die Ursache der extravasalen Hämolyse im Wirkmechanismus der Anti-C5-Antikörper. Während Anti-C5-Antikörper die Bildung des Membranangriffskomplexes verhindern, bleibt die C3-Konvertase weiterhin aktiv und es kommt zu einer ungebremsen Bildung von C3-Spaltprodukten, die die PNH-Erythrozyten mit C3-Fragmenten opsonieren. Diese werden im retikuloendothelialen System von Leber und Milz abgebaut [22]. Eine begleitende Knochenmarkinsuffizienz kann eine weitere Ursache für ein Fortbestehen der Anämie sein [46]. Je ausgeprägter eine Markinsuffizienz ist, desto schlechter sind die Aussichten, die Anämie durch Komplement-Blockade verbessern zu können [1, 46]. Daneben wird das Vorliegen genetischer Varianten im C5-Gen (c.2654 G > A p.Arg885His und c.2653C > T p.Arg885Cys) in Subpopulationen von Patienten asiatischer Abstammung mit einem schlechten Ansprechen auf Eculizumab in Zusammenhang gebracht [65]. Ein weiterer, unerwünschter Effekt der Komplement-Blockade ist die Durchbruchhämolyse, die insbesondere unter komplementverstärkenden Bedingungen (z. B. Schwangerschaft oder Infektion) bei bis zu 30 % der Patienten unter Therapie mit einem Anti-C5-Antikörper auftritt [66-68].

In einer multinationalen Patientenumfrage wiesen Patienten mit PNH, die mindestens drei Monate, aber überwiegend länger als zwölf Monate unter Behandlung mit einem Anti-C5-Antikörper waren, weiterhin eine deutlich verringerte Lebensqualität, gemessen anhand des European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire Core 30 (QLQ-C30) und der EORTC QLQ-C30 Skala für die körperliche Funktion, verglichen mit der Gesamtbevölkerung auf [69]. Bei 84,5 % der Patienten in dieser Kohorte lagen Beeinträchtigungen in der normalen täglichen Aktivität vor und 70,3 % der Beschäftigten berichteten über eine Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität [69].

Die Häufigkeit der Infusionen von Anti-C5-Antikörpern und den damit verbundenen Arztbesuchen und eingeschränkten Möglichkeiten Aktivitäten zu planen, bestimmt den Alltag und die Lebensqualität der Patienten mit PNH. Sie ist auch ein wichtiger Faktor für die Entscheidung über die Medikamentenpräferenz. Eine internationale Studie zeigte, dass die meisten PNH-Patienten (93 %) Ravulizumab gegenüber Eculizumab bevorzugen. Die Mehrheit der Patienten (43 %) begründen ihre Entscheidung mit der Infusionshäufigkeit, die unter einer Behandlung mit Ravulizumab geringer ist als unter Eculizumab [70].

Wirksamkeit und Verträglichkeit von C3-Inhibitoren

Pegcetacoplan ist der erste zugelassene proximale Komplementinhibitor, der als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit PNH, die eine hämolytische Anämie haben, angewendet wird [45]. Der Wirkstoff übt eine breite Hemmwirkung auf die Komplementkaskade aus und ermöglicht dadurch eine Kontrolle der intra- und extravasalen Hämolyse bei PNH-Patienten. Eine bedeutsame Nebenwirkung unter der Therapie mit

Komplementinhibitoren ist die Durchbruchhämolyse [66, 71], deren Rate bzw. Symptomschwere unter Pegcetacoplan im Vergleich zur C5-Inhibition teilweise deutlich erhöht ist [53, 72, 73]. Zu den möglichen Gründen gehört, dass Pegcetacoplan eine kürzere Halbwertszeit als Anti-C5-Antikörper besitzt, weshalb die Einhaltung des Dosierungsschemas entscheidend bzw. ein Nicht-Einhalten schneller zu einem Wiederaufflammen von Symptomen führen kann [71]. Zudem resultiert eine unvollständige proximale Komplementinhibition durch die Aktivität der C5-Konvertase in einer Amplifikation der Ausbildung des MAC [71]. Die unvollständige Blockade von C3 zieht nun eine erhebliche Verstärkung der intravasalen Hämolyseaktivität nach sich. Die beschriebene Durchbruchhämolyse-Konstellation kann mit LDH-Werten von $> 10 \times \text{ULN}$ einhergehen [1]. Potenzielle Auslöser dieser Durchbruchhämolysen sind oft Komplement-aktivierende Bedingungen wie Infektionen. Eine ausgedehnte PNH-Klonggröße von Werten $> 90 \%$ tritt häufig bei Patienten unter der Behandlung mit Pegcetacoplan auf und kann den Schweregrad der Durchbruchhämolyse zusätzlich verstärken [1]. Die Größenzunahme des Anteils der GPI-defizienten Erythrozyten ist dabei Ausdruck der Therapieeffizienz. Eine Reduktion der extravasalen und intravasalen Hämolyse zieht eine deutlich verlängerte Lebenszeit dieser Zellen nach sich [1].

Bluttransfusionen

Im Vordergrund der symptomatischen Behandlung der PNH steht die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten, auf die selbst ein Drittel der Patienten unter der Therapie mit Anti-C5-Antikörpern angewiesen ist. Transfusionen sind jedoch mit der Gefahr von Organ- und Gewebeschädigungen sowie der Übertragung von Infektionen mit potenziell gravierenden Nebenwirkungen verbunden [55, 64, 74-76].

3.2.2.3 Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Iptacopan der Teilpopulation nicht vorbehandelter erwachsener Patienten mit PNH, die eine hämolytische Anämie aufweisen

Der einzige potenziell kurative Therapieansatz bei PNH ist die allogene Stammzelltransplantation, die aufgrund gesundheitlicher Risiken, wie einem hohen Mortalitätsrisiko nach Transplantation, jedoch nur bei wenigen PNH-Patienten in Erwägung gezogen werden kann [1]. Die bisherige Standardtherapie mit den Anti-C5-Antikörpern Eculizumab oder Ravulizumab, die terminal gegen das Komplementprotein C5 gerichtet sind, hemmt die intravasale Hämolyse und führt bei PNH-Patienten zu einer signifikant verbesserten Morbidität und Mortalität [49, 50]. Pegcetacoplan ist der erste proximale Komplementinhibitor, der an C3 bindet, eine breitere Hemmwirkung auf die Komplementkaskade ausübt und dadurch eine Kontrolle der sowohl intra- als auch extravasalen Hämolyse bei PNH-Patienten ermöglicht. Trotz der verfügbaren Medikamente und der Fortschritte in der Behandlung der PNH besteht für Patienten weiterhin der Bedarf einer optimierten Therapie, da unter der Behandlung mit Anti-C5-Antikörpern und C3-Inhibitoren Durchbruchhämolysen und persistierende Anämien aufgrund einer extravasalen Hämolyse zu unbefriedigenden

Behandlungsergebnissen und reduzierter Lebensqualität führen können [1, 46, 53, 54, 66, 71-73].

Iptacopan ist der erste Vertreter der oralen, selektiven Faktor-B-Inhibitoren, der zugelassen wurde zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit PNH, die eine hämolytische Anämie aufweisen [56]. Iptacopan hemmt spezifisch den Faktor B im alternativen Signalweg und unterdrückt die C3- und C5-Konvertase-Aktivität, was zu einer nachgelagerten Hemmung der MAC-Bildung, Zellyse und Opsonisierung führt [13]. Dadurch kann Iptacopan sowohl die intravasale als auch die extravasale Hämolyse bei Patienten mit PNH inhibieren. Die Komplement-Aktivierung und die Immunabwehr über den klassischen und den Lektin-Signalweg ist dabei weiterhin möglich.

Im indirekten Vergleich zu der Anti-C5-Antikörper-Therapie (Eculizumab bzw. Ravulizumab) ermöglicht Iptacopan bei nicht vorbehandelten Patienten mit PNH eine Verbesserung der Anämie bei Vermeidung von EK-Transfusionen. Zudem kann Iptacopan zentrale Symptome der PNH lindern und die Lebensqualität und den Gesundheitszustand der Patienten nachhaltig verbessern. Den bedeutsamen Vorteilen von Iptacopan stehen dabei keinerlei relevante Nachteile wie z.B. bei den Nebenwirkungen gegenüber [77-81].

Die Therapie mit einem Anti-C5-Antikörper erfordert eine intravenöse Infusion, sodass Iptacopan auch den zum jetzigen Zeitpunkt noch ungedeckten Bedarf an wirksamen, oral verabreichten Behandlungsoptionen deckt. Durch die orale Applikationsform von Iptacopan entfällt das Risiko infusionsassoziiertes Komplikationen, wie Embolien, Thrombosen, Infektionen, Phlebitiden, Ungleichgewicht des Säure-Base-Haushaltes, Hypertonie oder Ödembildung [82]. Darüber hinaus entfällt die infusionsbedingte Belastung durch die Behandlung selbst und durch die mit der Infusion verbundenen Arztbesuche. Dies wiederum fördert bei einer chronischen Erkrankung wie der PNH, die eine potenziell lebenslange Behandlung erfordert, die Therapieakzeptanz bzw. -adhärenz und kann die Lebensqualität positiv beeinflussen [83].

Insgesamt ist die Einführung von Iptacopan in den deutschen Versorgungskontext somit eine relevante Verbesserung der Therapieoptionen für erwachsene Patienten mit PNH [56].

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte

beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Bei der PNH handelt es sich um eine seltene Erkrankung [1, 84]. Zur Prävalenz und Inzidenz der PNH finden sich in der Literatur nur wenige und überwiegend nicht nachvollziehbare Angaben für einzelne Länder [1-3, 5, 6, 59, 85-90]. Für Deutschland liegen keine öffentlich zugänglichen Informationen zur Prävalenz und Inzidenz vor. Daher wurden im Rahmen einer retrospektiven Krankenkassendatenanalyse von Abrechnungsdaten der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) neue epidemiologische Daten zur Prävalenz und Inzidenz der PNH und zur Quantifizierung der Zielpopulation von Iptacopan erhoben. Als Datengrundlage diente die Forschungsdatenbank des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung in Berlin (InGef) [91].

Nachfolgend werden zunächst die aus der Literatur entnehmbaren Angaben zur Inzidenz und Prävalenz der PNH dargestellt, gefolgt von der Beschreibung der retrospektiven GKV-Routinedatenanalyse.

Angaben aus der Literatur zur Inzidenz und Prävalenz der PNH

Eine Übersicht über Literaturangaben zur Inzidenz und Prävalenz der PNH ist in Tabelle 3-2 dargestellt. Die Methodik und Erhebungszeiträume sind darin überwiegend nicht nachvollziehbar. Die internationalen Erhebungen zur Inzidenz und Prävalenz variieren in ihren Ergebnissen zwischen 0,8 bis 27 inzidenten Fällen bzw. 4,5 bis 90 prävalenten Fällen pro einer Million Einwohner. Für europäische Länder werden Inzidenzraten von 0,8 bis 3,5 Fällen und Prävalenzen von 10,4 bis 38,1 Fällen pro einer Million Einwohner berichtet [2-5, 89].

Tabelle 3-2: Literaturangaben zur Inzidenz und Prävalenz der PNH

Inzidenz (Fälle pro 1 Mio. Einwohner)	Prävalenz (Fälle pro 1 Mio. Einwohner)	Region	Literatur
5,7 (pro 1 Mio. Personenjahre)	12 bis 13	USA	Jalbert et al. 2019 [59]
n.a.	17,6	USA	Mon Père et al. 2018 [85]
1 bis 1,5	n.a.	Weltweit	Hill et al. 2017 [86]
2,33 (1,74 bis 2,98)	n.a.	Dänemark, Schweden, Norwegen, Finnland	Korkama et al. 2018 [2]
2,5	n.a.	Spanien	Morado et al. 2017 [3]
3,5	38,1	Vereinigtes Königreich	Richards et al. 2021 [6]
1,3	15,9 (in 15 Jahren)	Großbritannien	Hill et al. 2006 [87]
10,0 bis 27,0	4,5 bis 14,2	China (verschiedene Regionen)	Lu et al. 2022 [88]
0,8 (pro 1 Mio. Personenjahre)	10,4 (pro 1 Mio. Personenjahre)	Dänemark	Hansen et al. 2020 [5]
1,3	n.a.	Slowenien	Hauptman et al. 2016 [89]

Inzidenz (Fälle pro 1 Mio. Einwohner)	Prävalenz (Fälle pro 1 Mio. Einwohner)	Region	Literatur
n.a.	10–90	n.a.	Orphanet [90]
1,3	16	Großbritannien/ Frankreich	DGHO-Leitlinie [1]
Abkürzungen: Mio, Million; n.a., nicht angegeben			

GKV-Routinedatenanalyse

Die retrospektive GKV-Routinedatenanalyse mit der InGef-Forschungsdatenbank als Datengrundlage wurde durchgeführt, da die in der Literatur verfügbaren Angaben zur Inzidenz und Prävalenz der PNH in Methodik und der Zeitraum der Erhebung überwiegend nicht nachvollziehbar und anlehnend an das Anwendungsgebiet nicht ausreichend spezifisch waren sowie keine Angaben für Deutschland lieferten.

Die jährliche Inzidenz und Prävalenz der PNH wurde anhand der GKV-Routinedatenanalyse nach Alter und Geschlecht gewichtet auf die deutsche Bevölkerung (wie in den folgenden Abschnitten beschrieben) sowie auf die Patienten in der GKV hochgerechnet. Die InGef-Forschungsdatenbank enthält anonymisierte Routinedaten von rund 8,8 Millionen Versicherungsnehmern in mehr als 50 verschiedenen gesetzlichen Krankenkassen in Deutschland (von insgesamt 95 gesetzlichen Krankenkassen in Deutschland, Stand Januar 2024) [92]. Die Stichprobe für Forschungszwecke zur Gesundheitsversorgung umfasst ca. 4,8 Millionen Versicherte, die hinsichtlich Alter, Geschlecht und Region repräsentativ für die deutsche Bevölkerung ist [93]. Die Stichprobengröße von knapp fünf Millionen Versicherten entspricht etwa 5,7 % der deutschen Gesamtbevölkerung [94] und ca. 6,5 % der deutschen GKV-Versicherten im Jahr 2022.

Die InGef-Forschungsdatenbank umfasst einen jährlich aktualisierten Datenbestand von sechs Jahren zu anonymisierten patientenbezogenen Abrechnungsdaten, demographischen Charakteristika, Informationen aus dem ambulanten und stationären Bereich sowie Arzneimittelverordnungen und Kosten für Gesundheitsleistungen. Hinsichtlich der Morbidität, Mortalität und des Arzneimittelverbrauchs weist die InGef-Forschungsdatenbank eine gute Übereinstimmung mit der deutschen Bevölkerung auf [95].

Für die hier durchgeführte GKV-Routinedatenanalyse wurden aus diesem Datenpool Abrechnungsdaten des Beobachtungszeitraums vom 01.01.2016 bis zum 31.12.2022 verwendet. Damit konnte im Rahmen dieser Analyse die Anzahl an PNH-Patienten für die Jahre 2017 bis 2022 erhoben und nach Alter und Geschlecht stratifiziert werden. Anschließend erfolgte eine Hochrechnung auf die deutsche Gesamtbevölkerung sowie die GKV.

Definition der PNH

PNH-Patienten wurden anhand der internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, *German Modification* (ICD-10-GM) im stationären Bereich (primäre oder sekundäre Entlassungsdiagnose) oder im ambulanten Bereich

(gesicherte Diagnose) identifiziert. Als Indexdatum wurde das Datum der Erstdiagnose herangezogen.

Gesicherte Diagnosen im ambulanten Bereich werden in der InGef-Datenbank nur quartalsweise erhoben. Daher wurde der Erstkontakt mit dem diagnostizierenden Arzt im Studienjahr, identifiziert durch eine zufällige Abrechnungsnummer aus dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM), als Annäherung verwendet. Lagen im selben Quartal Entlassungsdiagnosen im stationären Bereich und gesicherte Diagnosen im ambulanten Bereich vor, wurde das stationäre Entlassungsdatum als Indexdatum verwendet. Bei ambulanten und stationären Diagnosestellungen in unterschiedlichen Quartalen wurde die jeweilige Erstdiagnose im Studienjahr als Indexdatum herangezogen.

Inzidente PNH-Patienten

Eine stationäre Diagnose (Primär- oder Sekundärdiagnose, Diagnosecode D59.5 Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (Marchiafava-Micheli)) war ausreichend, um PNH-Patienten im jeweiligen Studienjahr zu identifizieren. Da es sich bei der PNH um eine chronische Erkrankung handelt, musste im ambulanten Bereich eine Einzeldiagnose durch eine zweite Diagnose innerhalb der individuellen Nachbeobachtungszeit von 12 Monaten bestätigt werden. Das konnte entweder eine primäre oder sekundäre stationäre Diagnose oder eine gesicherte ambulante Diagnose sein (M2Q-Kriterium). Dies entspricht auch der Vorgehensweise bei der Ermittlung des morbiditätsorientierten Risikostrukturausgleiches (Morbi-RSA) der Krankenkassen [96].

PNH wurde alternativ auch über den ICD-10-GM-Diagnosecode D59 (gesicherte ambulante Diagnose oder stationäre Primär- oder Sekundärdiagnose) definiert, zusammen mit einer Verschreibung von Eculizumab, Ravulizumab oder Pegcetacoplan im selben Quartal wie die Diagnose. Zur Identifikation der Behandlung mit einem Komplementinhibitor wurde der Anatomisch-Therapeutisch-Chemische Code (ATC) oder der Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS) herangezogen. Dafür wurde für Eculizumab im ambulanten Bereich der spezifische ATC-Code L04AA25 herangezogen und für den stationären Bereich der OPS-Code 6-003.h. Für Ravulizumab wurden im ambulanten Bereich der spezifische ATC-Code L04AA43 und für den stationären Bereich der OPS-Code 6-00c.d verwendet. Für Pegcetacoplan wurden im ambulanten Bereich der spezifische ATC-Code L04AA54 und für den stationären Bereich der OPS-Code 6-00f.3 verwendet.

Für die Definition PNH durfte für Patienten, die alleinig über den ICD-10-GM-Diagnosecode D59 zusammen mit einer Verschreibung von Eculizumab, Ravulizumab oder Pegcetacoplan identifiziert wurden, keine gesicherte ambulante oder primäre oder sekundäre stationäre Diagnose Hämolytisch-urämisches Syndrom (ICD-10-GM code D59.3), Neuromyelitis optica (ICD-10-GM code G36.0) oder Myasthenia gravis (ICD-10-GM code G70.0) im selben Quartal zusammen mit der Verschreibung vorliegen.

Bei Vorliegen einer der oben genannten Ausschlussdiagnosen zusammen mit einer Verschreibung von Eculizumab, Ravulizumab oder Pegcetacoplan in jedwedem Quartal des Studienjahres oder der Nachbeobachtungszeit wurde der Patient nicht als PNH-Patient

identifiziert. Ausgenommen davon waren Patienten mit einem spezifischen ICD-10-GM-Diagnosecode D59.5. Diese wurden als Patienten mit PNH identifiziert, auch wenn eine der oben genannten Ausschlussdiagnosen zusammen mit einer Verschreibung von Eculizumab, Ravulizumab oder Pegcetacoplan in jedwedem Quartal des Studienjahres oder der Nachbeobachtungszeit vorlag.

Prävalente PNH-Patienten

Eine stationäre Diagnose (Primär- oder Sekundärdiagnose) zu jedem Zeitpunkt im Beobachtungszeitraum war ausreichend, um prävalente PNH-Patienten zu identifizieren. Im ambulanten Bereich musste eine Einzeldiagnose durch eine zweite Diagnose innerhalb des Beobachtungszeitraums bestätigt werden. Das konnte entweder eine primäre oder sekundäre stationäre Diagnose oder eine gesicherte ambulante Diagnose sein. Die Patienten blieben prävalent bis einschließlich 2022 oder ihrem Todeszeitpunkt. Hintergrund dieses Vorgehens war, dass es sich um eine seltene Erkrankung handelt. Patienten mit mildereren Verlaufsformen werden ggf. nicht regelmäßig von Ärzten gesehen. Es kann auch nicht sichergestellt werden, dass die PNH-Diagnose als Dauerdiagnose bei allen Arztkontakten auch tatsächlich kodiert wird. Daher wurde eine Unterschätzung der Prävalenz durch eine längere Aufgreifperiode vermieden. Da die Erkrankung durch eine Spontanmutation bedingt ist und nur durch eine Stammzelltransplantation geheilt werden kann, ist davon auszugehen, dass Patienten mit mindestens zwei gesicherten Diagnosen innerhalb des Beobachtungszeitraums auch als PNH-Patienten zu betrachten sind. Da die Stammzelltransplantation mit einer erheblichen Transplantations-assoziierten Morbidität und Mortalität einhergeht – bedingt durch die hohen Raten an Transplantatabstoßungen – wird die Indikation hierfür sehr streng gestellt [1]. Zwar ergeben sich durch dieses Vorgehen unterschiedlich lange Beobachtungszeiten vor dem jeweiligen Studienjahr, die einen Vergleich der Prävalenzen beeinflussen, die aufgrund der üblicherweise lebenslangen Erkrankung mit den späteren Studienjahren jedoch an Bedeutung verlieren.

PNH wurde alternativ auch über den ICD-10-GM-Diagnosecode D59 (gesicherte ambulante Diagnose oder stationäre Primär- oder Sekundärdiagnose) definiert, zusammen mit einer Verschreibung von Eculizumab, Ravulizumab oder Pegcetacoplan im selben Quartal wie die Diagnose innerhalb des Beobachtungszeitraums. Zur Identifikation der Behandlung mit einem Komplementinhibitor wurden wie bei der Identifikation inzidenter PNH-Patienten im vorherigen Abschnitt der ATC oder der OPS herangezogen.

Für die Definition PNH durfte für prävalente Patienten, die alleinig über den ICD-10-GM-Diagnosecode D59 zusammen mit einer Verschreibung von Eculizumab, Ravulizumab oder Pegcetacoplan identifiziert wurden, keine gesicherte ambulante oder primäre oder sekundäre stationäre Diagnose Hämolytisch-urämisches Syndrom (ICD-10-GM code D59.3), Neuromyelitis optica (ICD-10-GM code G36.0) oder Myasthenia gravis (ICD-10-GM code G70.0) im selben Quartal zusammen mit der Verschreibung innerhalb des Beobachtungszeitraums vorliegen.

Bei Vorliegen einer der oben genannten Ausschlussdiagnosen zusammen mit einer Verschreibung von Eculizumab, Ravulizumab oder Pegcetacoplan in jedwedem Quartal innerhalb der Beobachtungsperiode wurde der Patient nicht als PNH-Patient identifiziert. Ausgenommen davon waren Patienten mit einem spezifischen ICD-10-GM-Diagnosecode D59.5. Diese wurden als Patienten mit PNH bewertet, auch wenn eine der oben genannten Ausschlussdiagnosen zusammen mit einer Verschreibung von Eculizumab, Ravulizumab oder Pegcetacoplan in jedwedem Quartal innerhalb des Beobachtungszeitraums vorlag.

Basierend auf den Daten der InGef-Forschungsdatenbank wurden zwischen 2017 und 2021 jährliche Inzidenzraten von 0,17 bis 0,34 Neuerkrankten pro 100.000 Einwohner ermittelt. Die anhand der GKV-Routinedatenanalyse auf Deutschland hochgerechneten jährlichen Prävalenzen im Zeitraum zwischen 2017 und 2022 lagen zwischen 1,43 bis 2,36 Fällen pro 100.000 Einwohner.

Inzidenz der PNH

Für den Zeitraum zwischen 2017 und 2021 wurden jährliche Inzidenzraten von 0,2 bis 0,4 Neuerkrankten/100.000 Personen in der InGef-Forschungsdatenbank ermittelt (Tabelle 3-3) [91].

Tabelle 3-3: Herleitung der Inzidenzrate von Patienten mit PNH bei Diagnosestellung pro 100.000 Patienten pro Jahr in der InGef-Forschungsdatenbank

Jahr der Diagnosestellung	Patienten in InGef	Versicherte in InGef	Inzidenzrate/100.000 Patienten pro Jahr in InGef [95 %-KI]
2017	7	3.837.570	0,2 [0,09; 0,38]
2018	9	3.821.200	0,2 [0,12; 0,45]
2019	11	3.755.008	0,3 [0,16; 0,52]
2020	9	3.606.061	0,2 [0,13; 0,47]
2021	13	3.627.052	0,4 [0,21; 0,61]

Abkürzungen: InGef, Forschungsdatenbank des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung in Berlin;
KI, Konfidenzintervall
Quelle: [8]

Insgesamt ist die absolute Zahl der Patienten mit jeweils 7 bis 13 Neuerkrankten in den Jahren 2017 bis 2021 klein, so dass sich zufällige Schwankungen insbesondere bei Hochrechnungen sehr ausgeprägt darstellen können und diese mit entsprechend großer Unsicherheit behaftet sind.

Die Inzidenz (als Inzidenzanteil) wurde für die Studienjahre 2017 bis 2021 berechnet. Die Basispopulation umfasste alle Versicherten der InGef-Forschungsdatenbank, die die Einschlusskriterien und kein Ausschlusskriterium erfüllten:

- Einschlusskriterien:
 - Durchgängige Versicherung in der InGef-Forschungsdatenbank vom 1. Januar oder Zeitpunkt der Geburt bis zum 31. Dezember oder Tod im jeweiligen Studienjahr.
 - Durchgängige Versicherung vom 1. Januar oder Zeitpunkt der Geburt bis zum 31. Dezember im vorhergehenden Jahr des jeweiligen Studienjahres.
 - Durchgängige Versicherung vom 1. Januar bis zum 31. Dezember oder Tod im folgenden Jahr des jeweiligen Studienjahres. Patienten, die im jeweiligen Studienjahr versterben, werden eingeschlossen.
- Ausschlusskriterium für die Identifikation der inzidenten Patienten mit PNH:
 - Diagnosecode D59 nach ICD-10-GM als stationäre Primär- oder Sekundärdiagnose oder gesicherte ambulante Diagnose innerhalb des Vorjahres des jeweiligen Studienjahres.

Die Inzidenz wurde anhand absoluter und relativer Häufigkeiten (pro 100.000 Einwohner) mit 95 %-Konfidenzintervallen [95 %-KI] unter Annahme einer Binomialverteilung angegeben. Für die Prävalenz- und Inzidenzberechnung pro Studienjahr i wurden folgende Formeln verwendet:

$$\text{Inzidenzanteil}_i: \frac{\text{Anzahl neudiagnostizierter Patienten mit PNH}_i}{\text{Stichprobe in der InGef – Forschungsdatenbank}_i}$$

Hochrechnung der Inzidenz auf die deutsche Gesamtbevölkerung

Hochgerechnet auf die Bevölkerung in Deutschland ergibt sich auf Grundlage der jährlichen Inzidenzraten der InGef-Forschungsdatenbank eine Inzidenzrate von 0,17 bis 0,34 Neuerkrankten/100.000 Einwohner in den Jahren zwischen 2017 und 2021 (Tabelle 3-4).

Tabelle 3-4: Inzidenzrate von Patienten mit PNH bei Diagnosestellung pro 100.000 Einwohner in Deutschland pro Jahr

Jahr der Diagnosestellung	Patienten in Deutschland	Einwohner in Deutschland	Inzidenzrate/100.000 Einwohner pro Jahr [95 %-KI]
2017	143	82.763.291	0,17 [0,15; 0,20]
2018	190	82.988.911	0,23 [0,20; 0,26]
2019	232	83.136.510	0,28 [0,25; 0,32]
2020	213	83.125.274	0,26 [0,22; 0,29]
2021	281	83.208.447	0,34 [0,30; 0,38]

Abkürzungen: KI, Konfidenzintervall
Quelle: [8]

Insgesamt ist die absolute Zahl der Patienten mit jeweils 7 bis 13 Neuerkrankten in den Jahren 2017 bis 2021 klein, so dass sich zufällige Schwankungen insbesondere bei Hochrechnungen sehr ausgeprägt darstellen können und diese mit entsprechend großer Unsicherheit behaftet sind.

Für die Hochrechnung der Inzidenzraten aus der GKV-Routinedatenanalyse auf die Gesamtbevölkerung in Deutschland wurden die amtlichen Bevölkerungsstatistiken des Statistischen Bundesamtes (DESTATIS) [97] als Referenz verwendet. Die Berechnung gewichteter Mittelwerte der Strata-spezifischen Raten in der Studienpopulation erfolgte unter Verwendung der entsprechenden Anzahl in jedem Stratum der deutschen Gesamtbevölkerung gewichtet nach DESTATIS.

Es erfolgte eine direkt adjustierte Gewichtung, indem die Anzahl der Patienten in jeder Alters- und Geschlechtsgruppe in der deutschen Bevölkerung durch die Anzahl der Patienten in derselben Alters- und Geschlechtsschicht in der InGef-Forschungsdatenbank (W_G) dividiert wurde:

$$w_G = \frac{\text{N Individuen in Alters – und Geschlechtsgruppe } x \text{ in deutscher Bevölkerung}}{\text{N Individuen in Alters – und Geschlechtsgruppe } x \text{ in InGef Datenbank}}$$

Anschließend wurde allen für die Aufnahme in die Studie ausgewählten Patienten in der InGef-Forschungsdatenbank ihr alters- und geschlechtsspezifisches Gewicht zugewiesen. Die Summe aller Gewichte (W_G) über alle Patienten der Studienpopulation entsprach der Gesamtzahl der Personen in der deutschen Bevölkerung. Die Summe der Gewichte aller Patienten entsprach der Gesamtfallzahl. Die standardisierte Inzidenz wurde wie folgt berechnet, wobei jedoch nur Personen ohne vorherige PNH-Diagnose berücksichtigt wurden (siehe Ausschlusskriterium):

$$\text{Inzidenz}_G = \left(\frac{n_{\text{PNH-InGef}} * w_G}{N_{\text{InGef}} * w_G} \right) * 100.000$$

Prävalenz der PNH

Für den Zeitraum zwischen 2017 und 2022 wurden jährliche Prävalenzen von 1,5 bis 2,5 Fällen/100.000 erwachsener Personen in der InGef-Forschungsdatenbank ermittelt (Tabelle 3-5).

Tabelle 3-5: Herleitung der Prävalenz von Patienten mit PNH pro 100.000 Personen pro Jahr in der InGef-Forschungsdatenbank

Jahr	Patienten in InGef	Versicherte in InGef	Prävalenz/100.000 Personen pro Jahr in InGef [95 %-KI]
2017	48	3.298.161	1,5 [1,10; 1,93]
2018	56	3.289.285	1,7 [1,31; 2,21]
2019	66	3.280.784	2,0 [1,58; 2,56]
2020	70	3.273.505	2,1 [1,69; 2,70]
2021	75	3.265.519	2,3 [1,83; 2,88]
2022	80	3.247.409	2,5 [1,98; 3,07]

Abkürzungen: InGef, Forschungsdatenbank des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung in Berlin; KI, Konfidenzintervall
Quelle: [8]

Die Berechnung der Prävalenz für die Studienjahre 2017 bis 2022 erfolgte analog zur oben beschriebenen Berechnung der Inzidenz. Die Basispopulation umfasste alle Versicherten der InGef-Forschungsdatenbank, die folgendes Einschlusskriterium erfüllten:

- Durchgängige Versicherung in der InGef-Forschungsdatenbank vom 1. Januar 2016 oder Zeitpunkt der Geburt bis zum 31. Dezember 2022 oder Datum des Todes.

Für die Prävalenzberechnung pro Studienjahr i wurde folgende Formel verwendet:

$$\text{Prävalenz}_i = \frac{\text{Anzahl von Patienten mit PNH – Diagnose}_i}{\text{Stichprobe in der InGef – Forschungsdatenbank}_i}$$

Hochrechnung der Prävalenz auf die deutsche Gesamtbevölkerung

Hochgerechnet auf die Bevölkerung in Deutschland ergibt sich auf Grundlage der jährlichen Prävalenz der InGef-Forschungsdatenbank eine jährliche Prävalenz von 1,43 bis 2,37 Fällen/100.000 Einwohner in den Jahren zwischen 2017 und 2022 (Tabelle 3-6).

Tabelle 3-6: Prävalenz von Patienten mit PNH pro 100.000 Personen pro Jahr in der deutschen Gesamtpopulation

Jahr	Patienten in Deutschland	Einwohner in Deutschland	Prävalenz/100.000 Einwohner pro Jahr [95 %-KI]
2017	1.180	82.792.351	1,43 [1,35; 1,51]
2018	1.362	83.019.213	1,64 [1,56; 1,73]
2019	1.603	83.166.711	1,93 [1,84; 2,02]
2020	1.726	83.155.031	2,08 [1,98; 2,18]
2021	1.847	83.237.124	2,22 [2,12; 2,32]
2022	1.998	84.358.845	2,37 [2,27; 2,47]

Abkürzungen: KI, Konfidenzintervall
Quelle: [8]

Für die Hochrechnung der Prävalenz aus der GKV-Routinedatenanalyse auf die Gesamtbevölkerung in Deutschland wurden analog zur Hochrechnung der Inzidenz die amtlichen Bevölkerungsstatistiken nach DESTATIS [97] als Referenz verwendet. Die Berechnung gewichteter Mittelwerte der Strata-spezifischen Raten in der Studienpopulation erfolgte unter Verwendung der entsprechenden Anzahl in jedem Stratum der deutschen Gesamtbevölkerung gewichtet nach DESTATIS.

Für die Gewichtung wurden folgende Formeln verwendet:

$$w_G = \frac{\text{N Individuen in Alters – und Geschlechtsgruppe } x \text{ in deutscher Bevölkerung}}{\text{N Individuen in Alters – und Geschlechtsgruppe } x \text{ in InGef Datenbank}}$$

$$\text{Prävalenz}_G = \left(\frac{n_{\text{PNH-InGef}} * w_G}{N_{\text{InGef}} * w_G} \right) * 100.000$$

Alters- und Geschlechtsspezifische Unterschiede

Im Rahmen der GKV-Routinedatenanalyse wurden zusätzlich die alters- und geschlechtsspezifischen inzidenten und prävalenten Patientenzahlen in den Jahren 2017 bis 2021 erfasst (siehe Tabelle 3-7 und Tabelle 3-8) [8]. Für diese Analyse wurden ausschließlich erwachsene Patienten berücksichtigt, die im jeweiligen Studienjahr ≥ 18 Jahre alt waren.

Tabelle 3-7: Inzidente erwachsene Patienten mit PNH in den Jahren 2017 bis 2021 nach Alter und Geschlecht

Jahr	Patienten mit neu diagnostizierter PNH			Alter in Jahren
	N	Männlich, n (%)	Weiblich, n (%)	Median (Spanne)
2017	7	6 (85,7)	1 (14,3)	77 [35; 81]
2018	8	6 (75,0)	2 (25,0)	70 [24; 83]
2019	11	9 (81,8)	2 (18,2)	61 [27; 76]
2020	9	6 (66,7)	3 (33,3)	54 [23; 78]
2021	13	11 (84,6)	2 (15,4)	69 [26; 85]

Abkürzungen: n, Anzahl der Patienten mit neu diagnostizierter PNH \geq 18 Jahre; N, Gesamtzahl der inzidenten erwachsenen Patienten mit PNH in InGef im jeweiligen Jahr
Quelle: [8]

Tabelle 3-8: Prävalente erwachsene Patienten mit PNH in den Jahren 2017 bis 2022 nach Alter und Geschlecht

Jahr	Prävalente Patienten mit PNH			Alter in Jahren
	N	Männlich, n (%)	Weiblich, n (%)	Median (Spanne)
2017	48	29 (60,4)	19 (39,6)	60 [25; 83]
2018	55	35 (63,6)	20 (36,4)	61 [26; 83]
2019	65	43 (66,2)	22 (33,9)	62 [27; 84]
2020	69	44 (63,8)	25 (36,2)	62 [23; 85]
2021	74	49 (66,2)	25 (33,8)	63 [24; 86]
2022	79	52 (65,8)	27 (34,2)	60 [19; 87]

Abkürzungen: n, Anzahl der prävalenten Patienten mit PNH \geq 18 Jahre; N, Gesamtzahl der prävalenten erwachsenen Patienten mit PNH in InGef im jeweiligen Jahr
Quelle: [8]

Aufgrund der geringen Anzahl neu diagnostizierter erwachsener Patienten mit PNH in der InGef-Forschungsdatenbank können keine validen Schlussfolgerungen zur Geschlechts- und Altersverteilung gezogen werden (Tabelle 3-7).

Unter den prävalenten erwachsenen Patienten mit PNH wurden in der InGef-Forschungsdatenbank zwischen 2017 und 2022 insgesamt mehr Männer als Frauen erfasst (60,4 % bis 66,2 % vs. 33,8 % bis 39,6 %) (Tabelle 3-8). Das mediane Alter der prävalenten erwachsenen Patienten mit PNH betrug in den Jahren 2017 bis 2022 zwischen 60 Jahre bis 63 Jahre.

Angabe zur Unsicherheit der Schätzung von Inzidenz und Prävalenz

In der öffentlich zugänglichen Literatur werden für europäische Länder Inzidenzraten von 0,8 bis 3,5 Fällen pro einer Million Einwohner und Prävalenzen von 10,4 bis 38,1 Fällen pro einer Million Einwohner berichtet [2, 3, 5, 6, 87, 89]. Innerhalb dieser Größenordnungen liegen die aus der GKV-Routinedatenanalyse für Deutschland hochgerechneten Inzidenzraten (1,7 bis 3,4 Neuerkrankte pro einer Million Einwohner) und Prävalenzen (14,3 bis 22,2 Fälle pro einer Million Einwohner) der Jahre 2017 bis 2021.

Die InGef-Forschungsdatenbank stellt mit ihren Leistungsdaten eine nahezu vollständige Erhebung der Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen der einzelnen Patienten in Deutschland dar und ist repräsentativ für die deutsche Gesamtbevölkerung. Dennoch unterliegen den obigen Angaben gewisse Unsicherheiten.

Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung und ihrer klinischen Heterogenität ist trotz des Vorliegens spezifischer Codes in der InGef-Forschungsdatenbank davon auszugehen, dass einige Patienten nicht korrekt oder gar nicht diagnostiziert werden [1, 31], was zu einer Unterschätzung der Patientenzahlen führen kann.

Bei Patienten, die alleinig über den ICD-10-GM-Diagnosecode D59 zusammen mit einer Verschreibung von Eculizumab, Ravulizumab oder Pegcetacoplan identifiziert wurden, durfte im selben Quartal zusammen mit der Verschreibung keine gesicherte ambulante oder primäre oder sekundäre stationäre Diagnose Hämolytisch-urämisches Syndrom (ICD-10-GM code D59.3), Neuromyelitis optica (ICD-10-GM code G36.0) oder Myasthenia gravis (ICD-10-GM code G70.0) vorliegen. Dennoch kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Patienten die Verschreibung dieser Arzneimittel aufgrund einer anderen Erkrankung erhalten haben.

Durch die unterschiedlich langen Beobachtungszeiträume bei der Bestimmung der Prävalenz zwischen den einzelnen Kalenderjahren, ist der direkte Vergleich weit auseinanderliegender Kalenderjahre stärker beeinflusst. Bei unmittelbar aufeinander folgenden Kalenderjahren und insbesondere den späten Kalenderjahren (z.B. 2022 vs. 2021) ist der Einfluss lediglich gering und von untergeordneter Relevanz.

Den Unsicherheiten in den berechneten epidemiologischen Kennzahlen wird durch die Angabe eines 95 %-KI Rechnung getragen.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Trendberechnung zur Inzidenz

Für die Projektion der Inzidenz über die nächsten 5 Jahre von 2024 bis 2029 wurde der Mittelwert von 242 Neuerkrankten über die Analysejahre 2019 bis 2021 auf Basis der InGef-

Forschungsdatenbank herangezogen (Tabelle 3-9). Da die PNH durch eine erworbene somatische Mutation entsteht, ist bei ähnlichen Umweltbedingungen davon auszugehen, dass die Spontanmutationsrate tendenziell stabil bleibt. Insgesamt ist die Hochrechnung der Inzidenz mit großer Unsicherheit behaftet, da sehr kleine Patientenzahlen (in den Jahren 2017 bis 2021 wurden jeweils lediglich 7 bis 13 neuerkrankte Patienten identifiziert) aus der InGef-Forschungsdatenbank unter Berücksichtigung vieler Faktoren auf die deutsche Gesamtpopulation hochgerechnet wurden. Daher wird auf eine Ableitung einer Wachstumsrate der Inzidenz verzichtet und vereinfachend von einer konstanten Inzidenz ausgegangen.

Tabelle 3-9: Prognose der Inzidenz von Patienten mit PNH in der deutschen Gesamtpopulation

Jahr	2024	2025	2026	2027	2028	2029
Prognostizierte inzidente Patientenzahl in Deutschland	242	242	242	242	242	242

Trendberechnung zur Prävalenz

Zur Trendberechnung der Prävalenz wurden die Analysejahre 2021 und 2022 auf Basis der InGef-Forschungsdatenbank herangezogen. Dies ist dadurch bedingt, dass sich die Beobachtungszeit zur Ermittlung der Prävalenz zwischen den einzelnen Kalenderjahren unterscheidet und sich dadurch ein Unterschied bei weit voneinander entfernten Kalenderjahren ergeben kann. Da die PNH durch eine erworbene somatische Mutation entsteht, ist bei ähnlichen Umweltbedingungen davon auszugehen, dass die Spontanmutationsrate tendenziell stabil bleibt. Das Mortalitätsrisiko ist durch die bestehenden Therapien deutlich gesunken, so dass ein leichtes Wachstum anzunehmen ist. Die beobachteten Unterschiede in der Inzidenz Prävalenz zwischen den Kalenderjahren beruhen daher vor allem darauf, wie bewusst sich Patienten und Ärzte über die Symptome dieser seltenen Erkrankung sind. Mit der Zulassung neuer Therapieoptionen ist zu erkennen, dass die Prävalenz über die Jahre hinweg zugenommen hat. Dieser Trend kann aufgrund der höheren absoluten Fallzahlen in der Stichprobe auch sicherer interpretiert werden als die aufgrund der geringen Fallzahlen starken Schwankungen bei der Inzidenz. Allerdings ist dieser Trend der Zunahme der Prävalenz durch erhöhtes Bewusstsein für die PNH durch die Gesamtzahl der tatsächlich Erkrankten limitiert. Nach der Zulassung neuer Therapieoptionen bzw. Indikationserweiterungen im Jahr 2024 ist daher davon auszugehen, dass die Zunahme der Prävalenz in den kommenden Jahren rückläufig sein wird. Deshalb wurde zunächst die Wachstumsrate anhand folgender Formel ermittelt und im weiteren Verlauf die in Tabelle 3-10 angegebenen jährlich abnehmenden Wachstumsraten angenommen:

$$\text{Wachstumsrate [\%]} = \left(\frac{\text{Fallzahl 2022}}{\text{Fallzahl 2021}} - 1 \right) * 100$$

Für die Prävalenz ergibt sich daraus eine Wachstumsrate von 8,18 %. In der nachfolgenden Tabelle 3-10 sind, unter Anwendung dieser Wachstumsrate und ausgehend von den Fallzahlen des letzten verfügbaren Jahres, die prognostizierten Fallzahlen für die Jahre 2023 bis 2029 angegeben.

Tabelle 3-10: Entwicklung und Prognose der Prävalenz von Patienten mit PNH in der deutschen Gesamtpopulation

Jahr	2023	2024	2025	2026	2027	2028	2029
Angenommene Wachstumsrate (%)	8,2	8,2	7,0	6,0	5,0	4,0	3,0
Prognostizierte Patientenzahl in Deutschland	2.161	2.338	2.502	2.652	2.784	2.896	2.983
Quelle: [98]							

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Iptacopan (Fabhalta®)	1.403–1.436	1.216–1.245
Iptacopan (Fabhalta®) (vorbehandelte erwachsene Patienten mit PNH, die eine hämolytische Anämie aufweisen; Modul 3A)	937	812
Iptacopan (Fabhalta®) (nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit PNH, die eine hämolytische Anämie aufweisen; Modul 3B)	466–499	404–433

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Iptacopan wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit PNH, die eine hämolytische Anämie aufweisen [56]. Im vorliegenden Abschnitt von Modul 3B erfolgt die Herleitung der Anzahl der Patienten für die Population der nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten mit PNH, die eine hämolytische Anämie aufweisen.

Es liegen keine Zahlen dazu vor, bei welchem Anteil nicht vorbehandelter Patienten mit PNH eine hämolytische Anämie vorliegt. Aus den von Höchsmann et al. publizierten Angaben aus dem internationalen PNH-Register [99] kann jedoch entnommen werden, bei wie vielen Patienten eine sogenannte hohe Krankheitsaktivität (HDA) vorliegt. Diese umfasst das Vorliegen einer Hämolyse ($LDH \geq 1,5$ ULN) und mindestens eines oder mehrere der folgenden klinischen Symptome in der Anamnese:

- Major Adverse Vascular Events (MAVE), einschließlich thrombotischer Ereignisse;
- Anämie, definiert als Hb-Wert < 100 g/l;
- Arzt-berichtete abdominelle Schmerzen, Dyspnoe, Dysphagie, erektile Dysfunktion, Fatigue und/oder Hämoglobinurie.

Diese klinischen Symptome sind in der Regel Folgen und Begleiterscheinungen einer klinisch relevanten hämolytischen Anämie. Daher kann der Anteil der Patienten, bei denen eine HDA nach Definition des PNH-Registers vorliegt, als Annäherung für den Anteil der Patienten mit hämolytischer Anämie herangezogen werden. Ein weiteres Kriterium, das herangezogen werden kann, ist der Bedarf für EK-Transfusionen, da diese zur Behandlung der hämolytischen Anämie eingesetzt werden. Hierbei muss jedoch ausgeschlossen werden, dass diese EK-Transfusionen zur Behandlung einer Knochenmarkserkrankung verabreicht wurden.

Beide Kriterien wurden auf Grundlage der im vorherigen Abschnitt beschriebenen GKV-Routinedatenanalyse [8] wie folgt für die Ermittlung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation herangezogen:

1. Anzahl der prävalenten erwachsenen Patienten (≥ 18 Jahre) mit PNH im Jahr 2022.
2. Hochrechnung der prävalenten erwachsenen Patienten auf das Jahr 2024.
3. Anteil der therapienaiven Patienten.
4. Untergrenze: Anteil der therapienaiven Patienten mit HDA.

5. Obergrenze: Anteil der therapienaiven Patienten mit HDA aus Schritt 4 zuzüglich des Anteils der therapienaiven Patienten ohne HDA und ohne Knochenmarkerkrankung mit EK-Transfusionen.

Schritt 1: Anzahl der prävalenten erwachsenen Patienten (≥ 18 Jahre) mit PNH im Jahr 2022

Für den Zeitraum zwischen 2017 und 2022 wurden jährliche Prävalenzen von 1,7 bis 2,8 Fällen/100.000 erwachsener Patienten mit PNH in der InGef-Forschungsdatenbank ermittelt (Tabelle 3-12).

Tabelle 3-12: Herleitung der Prävalenz von erwachsenen Patienten mit PNH pro 100.000 Erwachsene pro Jahr in der InGef-Forschungsdatenbank

Jahr	Patienten in InGef	Versicherte in InGef	Prävalenz/100.000 Erwachsene ≥ 18 Jahre pro Jahr in InGef [95 %-KI]
2017	48	2.758.424	1,7 [1,31; 2,31]
2018	55	2.741.658	2,0 [1,54; 2,61]
2019	65	2.724.445	2,4 [1,87; 3,04]
2020	69	2.708.767	2,5 [2,01; 3,22]
2021	74	2.691.109	2,7 [2,19; 3,45]
2022	79	2.676.067	3,0 [2,37; 3,68]

Abkürzungen: InGef, Forschungsdatenbank des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung in Berlin; KI, Konfidenzintervall
Quelle: [8]

Die Berechnung der Prävalenz von erwachsenen Patienten (≥ 18 Jahre) mit PNH erfolgte analog zur im vorherigen Abschnitt beschriebenen Berechnung der Prävalenz mit der Änderung, dass ausschließlich erwachsene Patienten berücksichtigt wurden, die im jeweiligen Studienjahr ≥ 18 Jahre alt waren.

Hochgerechnet auf erwachsene Patienten in Deutschland ergibt sich auf Grundlage der jährlichen Prävalenz der InGef-Forschungsdatenbank eine Prävalenz von 1,70/100.000 Erwachsenen im Jahr 2017 bis 2,81/100.000 Erwachsenen im Jahr 2022 (Tabelle 3-13).

Tabelle 3-13: Prävalenz von erwachsenen Patienten mit PNH pro 100.000 Erwachsene pro Jahr in Deutschland

Jahr	Patienten in Deutschland	Einwohner ≥ 18 Jahre	Prävalenz/100.000 Einwohner ≥ 18 Jahre pro Jahr [95 %-KI]
2017	1.180	69.254.205	1,70 [1,61; 1,80]

Jahr	Patienten in Deutschland	Einwohner ≥ 18 Jahre	Prävalenz/ 100.000 Einwohner ≥ 18 Jahre pro Jahr [95 %-KI]
2018	1.337	69.421.785	1,93 [1,83; 2,03]
2019	1.578	69.488.809	2,27 [2,16; 2,39]
2020	1.701	69.411.087	2,45 [2,34; 2,57]
2021	1.821	69.373.865	2,62 [2,51; 2,75]
2022	1.972	70.107.122	2,81 [2,69; 2,94]

Abkürzungen: KI, Konfidenzintervall
Quelle: [8]

Patienten in der GKV in Deutschland

Für die Hochrechnung der Prävalenz aus der GKV-Routinedatenanalyse auf die Patienten in der GKV in Deutschland wurde die Statistik über Versicherte, gegliedert nach Status, Alter, Wohnort und Kassenart des Bundesministeriums für Gesundheit (KM6-Statistik) [100] als Referenz verwendet. Die Berechnung gewichteter Mittelwerte der Strata-spezifischen Raten in der Studienpopulation erfolgte unter Verwendung der entsprechenden Anzahl in jedem Stratum der Population in der GKV gewichtet nach KM6-Statistik. Da die KM6-Statistik nur für vordefinierte Altersgruppen verfügbar ist (z. B. < 15 Jahre, 15 bis < 20 Jahre, 20 bis < 25 Jahre usw.), wurden die Patienten entsprechend ihrer Altersgruppe in der KM6-Statistik zugeordnet und gewichtet.

Für die Gewichtung wurden folgende Formeln verwendet:

$$w_{SHI} = \frac{N \text{ Individuen in Alters – und Geschlechtsgruppe } x \text{ in GKV – Population}}{N \text{ Individuen in Alters – und Geschlechtsgruppe } x \text{ in InGef Datenbank}}$$

$$\text{Prävalenz}_{SHI} = \left(\frac{n_{PNH - InGef} * w_{SHI}}{N_{InGef} * w_{SHI}} \right) * 100.000$$

Hochgerechnet auf erwachsene Patienten in der GKV in Deutschland ergibt sich auf Grundlage der jährlichen Prävalenz der InGef-Forschungsdatenbank eine Prävalenz von 1,71/100.000 erwachsenen Versicherten in der GKV im Jahr 2017 bis 2,81/100.000 erwachsenen Versicherten in der GKV im Jahr 2022 (Tabelle 3-14).

Tabelle 3-14: Prävalenz von erwachsenen Patienten mit PNH pro 100.000 Erwachsene pro Jahr in der GKV

Jahr	Patienten in der GKV	GK-Versicherte ≥ 18 Jahre	Prävalenz/ 100.000 Versicherter ≥ 18 Jahre pro Jahr [95 %-KI]
2017	1.039	60.850.979	1,71 [1,61; 1,81]
2018	1.189	61.279.310	1,94 [1,83; 2,05]

Jahr	Patienten in der GKV	GK-Versicherte ≥ 18 Jahre	Prävalenz/ 100.000 Versicherte ≥ 18 Jahre pro Jahr [95 %-KI]
2019	1.399	61.385.228	2,28 [2,16; 2,40]
2020	1.514	61.628.000	2,46 [2,34; 2,58]
2021	1.614	61.526.042	2,62 [2,50; 2,75]
2022	1.735	61.757.696	2,81 [2,68; 2,94]

Abkürzungen: GKV, Gesetzliche Krankenversicherung; KI, Konfidenzintervall
Quelle: [8]

Schritt 2: Hochrechnung der prävalenten erwachsenen Patienten auf das Jahr 2024

Für die Projektion der erwachsenen prävalenten PNH-Patienten im Jahr 2024 wurden analog zur Vorgehensweise bei der Trendberechnung zur Prävalenz in Abschnitt 3.2.3 die Analysejahre 2021 und 2022 auf Basis der InGef-Forschungsdatenbank herangezogen.

Die Wachstumsrate wurde anhand folgender Formel ermittelt:

$$\text{Wachstumsrate [\%]} = \left(\frac{\text{Fallzahl 2022}}{\text{Fallzahl 2021}} - 1 \right) * 100$$

Ausgehend von den Fallzahlen des letzten verfügbaren Jahres 2022 und unter Anwendung der resultierenden Wachstumsrate von 8,3 % ergibt sich für das Jahr 2024 eine prognostizierte Anzahl von 2.313 erwachsenen Patienten mit PNH in der deutschen Gesamtbevölkerung. In der GKV ergibt sich ausgehend von den Fallzahlen des letzten verfügbaren Jahres 2022 und unter Anwendung einer Wachstumsrate von 7,5 % für das Jahr 2024 eine prognostizierte Anzahl von 2.005 erwachsenen Patienten mit PNH.

Schritt 3: Anteil der therapienaiven Patienten

Die aus Schritt 2 erhaltene Population wurde auf die Patienten eingegrenzt, die noch keine Behandlung bekommen hatten. Dafür wurde in der GKV-Routinedatenanalyse zusätzlich der Behandlungsstatus in den Studienjahren 2017 bis 2022 ausgewertet. Für die Ermittlung des Anteils der unbehandelten Patienten wurden in der GKV-Routinedatenanalyse alle prävalenten erwachsenen Patienten mit PNH einbezogen, die im jeweiligen Studienjahr oder der Baseline-Periode keine Verschreibung von Eculizumab, Ravulizumab oder Pegcetacoplan gemäß der in Abschnitt 3.2.3 beschriebenen Definition erhielten. Dieser Anteil betrug 59,5 % gemittelt über die Jahre 2017 bis 2022.

Hochgerechnet auf die erwachsene Bevölkerung in Deutschland sind im Jahr 2024 von 2.313 prävalenten Patienten mit PNH 1.376 Patienten nicht mit einem Komplementinhibitor behandelt [8]. Hochgerechnet auf die erwachsenen Patienten in der GKV sind von den 2.005 prävalenten erwachsenen Patienten 1.193 Patienten nicht mit einem Komplementinhibitor behandelt.

Schritt 4: Untergrenze – Anteil der therapienaiven Patienten mit hoher Krankheitsaktivität

Der Anteil der therapienaiven Patienten, die eine hämolytische Anämie aufweisen, wurde aus der Literatur entnommen. Hierfür wurden die von Höchsmann et al. berichteten Anteile der Patienten mit HDA gemäß der eingangs im Abschnitt 3.2.4 beschriebenen Definition aus dem internationalen PNH-Register berücksichtigt [99]. Das internationale PNH-Register ist eine laufende, prospektive, multinationale Beobachtungsstudie (NCT01374360).

Die von Höchsmann et al. beschriebene Analyse umfasste insgesamt 3.008 Patienten aus dem PNH-Register [99], für die Daten zum Eculizumab-Behandlungsstatus (mit Eculizumab vorbehandelte vs. therapienaive Patienten) und HDA-Status zu Studienbeginn verfügbar waren. Die Patienten wurden vier Gruppen zugeordnet: mit HDA/Eculizumab-vorbehandelte Patienten (n=913), mit HDA/therapienaive Patienten (n=651), ohne HDA/Eculizumab-vorbehandelte Patienten (n=173), ohne HDA/therapienaive Patienten (n=1.271).

Aus den publizierten Daten des internationalen PNH-Registers ist entnehmbar, dass von insgesamt 1.922 erfassten therapienaiven Patienten 651 Patienten eine HDA (33,9 %) hatten. Bezogen auf die 1.376 therapienaiven erwachsenen Patienten mit PNH in Deutschland aus dem vorherigen Schritt haben dementsprechend 466 Patienten eine HDA, die die Untergrenze der therapienaiven Patienten in der Zielpopulation von Iptacopan darstellen. In der GKV haben bezogen auf die 1.193 therapienaiven erwachsenen Patienten aus dem vorherigen Schritt 404 Patienten eine HDA. Da die in der HDA definierten klinischen Symptome in der Regel Folgen und Begleitscheinungen einer klinisch relevanten hämolytischen Anämie sind, kann dies als Annäherung für den Anteil der Patienten mit hämolytischer Anämie herangezogen werden.

Schritt 5: Obergrenze – Anteil der therapienaiven Patienten mit HDA aus Schritt 4 zuzüglich des Anteils der therapienaiven Patienten ohne HDA und ohne Knochenmarkerkrankung mit EK-Transfusionen

Aus den publizierten Daten des internationalen PNH-Registers ist entnehmbar, dass von insgesamt 1.922 erfassten therapienaiven Patienten 1.271 Patienten keine HDA (66,1 %) hatten. Höchsmann et al. stellten ebenfalls dar, dass von insgesamt 943 erfassten therapienaiven Patienten ohne HDA, für die der Transfusions-Status verfügbar war, 767 Patienten eine Knochenmarkerkrankung (81,3 %) hatten. Der ebenfalls in der Publikation beschriebene Anteil der therapienaiven Patienten ohne HDA und ohne Knochenmarkerkrankung, die zu Baseline EK-Transfusionen erhielten, betrug 19,7 %.

Bezogen auf die 1.376 prävalenten erwachsenen Patienten mit PNH in Deutschland aus Schritt 3 haben dementsprechend 910 therapienaive Patienten keine HDA. Abzüglich der 81,3 % der Patienten mit einer Knochenmarkerkrankung ergeben sich 170 therapienaive Patienten ohne HDA und ohne Knochenmarkerkrankung. Unter Einbeziehung des Anteils von 19,7 % der therapienaiven Patienten ohne HDA und ohne Knochenmarkerkrankung mit EK-Transfusionen ergibt sich eine Anzahl von 33 therapienaiven Patienten ohne HDA und Knochenmarkerkrankung in Deutschland, die EK-Transfusionen zu Baseline erhielten.

Die Obergrenze der therapienaiven Patienten in der Zielpopulation von Iptacopan ergibt sich durch die Addition dieser 33 Patienten mit den 466 Patienten aus dem vorherigen Schritt und ergibt 499 Patienten.

Bezogen auf die 1.193 prävalenten erwachsenen Patienten mit PNH in der GKV in Deutschland aus Schritt 3 haben dementsprechend 789 therapienaive Patienten keine HDA. Abzüglich der 81,3 % der Patienten mit einer Knochenmarkerkrankung ergeben sich 148 therapienaive Patienten ohne HDA und ohne Knochenmarkerkrankung. Unter Einbeziehung des Anteils von 19,7 % der therapienaiven Patienten ohne HDA und ohne Knochenmarkerkrankung mit EK-Transfusionen ergibt sich eine Anzahl von 29 therapienaiven Patienten ohne HDA und Knochenmarkerkrankung, die EK-Transfusionen zu Baseline erhielten.

Die Obergrenze der therapienaiven GKV-Patienten in der Zielpopulation von Iptacopan ergibt sich durch die Addition dieser 29 Patienten mit den 404 Patienten aus dem vorherigen Schritt und ergibt 433 Patienten.

Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation von Iptacopan

Aus den zuvor beschriebenen Schritten zur Herleitung ergibt sich eine Spanne von 466 bis 499 Patienten in Deutschland und eine Spanne von 404 bis 433 therapienaiven GKV-Patienten in der Zielpopulation von Iptacopan für das Jahr 2024 (Tabelle 3-15).

Tabelle 3-15: Zusammenfassung der Herleitung der Patientenzahlen in der Zielpopulation (therapienaiv)

Berechnungsschritt	Häufigkeit (%)	Anzahl in Deutschland	Anzahl in der GKV
1. Prävalente erwachsene Patienten mit PNH im Jahr 2022 auf Basis der GKV-Routinedatenanalyse	-	1.972	1.735
2. Hochrechnung der Prävalenz auf erwachsene Patienten in Deutschland im Jahr 2024	-	2.313	2.005
3. Anzahl der therapienaiven Patienten	59,5	1.376	1.193
4. Anzahl der therapienaiven Patienten mit HDA	33,9	466	404
5. Anzahl der therapienaiven Patienten ohne HDA	66,1	910	789
• ohne Knochenmarkerkrankung	18,7	170	148
• mit EK-Transfusion	19,7	33	29
Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	-	466 – 499	404 – 433
Abkürzungen: GKV, Gesetzliche Krankenversicherung; KI: Konfidenzintervall Quelle: [98]			

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben

aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-16: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Iptacopan (Fabhalta®)	Erwachsene Patienten mit PNH, die eine hämolytische Anämie aufweisen	Beträchtlich	1.216–1.245
Iptacopan (Fabhalta®)	Vorbehandelte erwachsene Patienten mit PNH, die eine hämolytische Anämie aufweisen (Modul 3A)	Beträchtlich	812
Iptacopan (Fabhalta®)	Nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit PNH, die eine hämolytische Anämie aufweisen (Modul 3B)	Beträchtlich	404–433

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Wie in Modul 4A auf der Basis der Ergebnisse der Studie APPLY-PNH sowie in Modul 4B auf Basis der Ergebnisse der Studien APPEX und APPOINT-PNH dargelegt, besteht ein beträchtlicher Zusatznutzen für das gesamte gemäß Zulassung definierte Patientenkollektiv. Die Anzahl der GKV-Patienten mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen in Tabelle 3-16 entspricht somit der Zahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation in Tabelle 3-11.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis

Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Abschnitte 3.2.1 und 3.2.2

Die in den Abschnitten 3.2.1 und 3.2.2 angegebenen Quellen wurden jeweils mit Hilfe einer Literaturrecherche mit entsprechenden Schlagwörtern in der Datenbank Pubmed sowie über eine Freihandsuche im Internet identifiziert. Auf nationalen und internationalen Leitlinienportalen wurde außerdem nach aktuell gültigen Leitlinien im Anwendungsgebiet recherchiert.

Abschnitt 3.2.3

Die Informationen in Abschnitt 3.2.3 entstammen einer unsystematischen Recherche zur Prävalenz und Inzidenz der PNH bei Erwachsenen in der Datenbank Pubmed sowie über eine Freihandsuche im Internet.

Da für Deutschland keine öffentlich zugängliche systematische Erfassung epidemiologischer Daten vorlag, wurde eine GKV-Routinedatenanalyse durchgeführt [8, 91, 98], um die Patientenzahl in der Zielpopulation abzuschätzen. Die Methodik dieser Analyse wird in den Abschnitten 3.2.3 und 3.2.4 ausführlich beschrieben.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Schubert J BP, Brümmerdorf TH, Höchsmann B, Panse J, Röth A, Schrezenmeier H, Stüssi G. (2023) DGHO-Leitlinie - Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH). Stand: Juni 2023. Verfügbar unter:

<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/paroxysmale-naechtlische-haemoglobinurie-pnh/@@guideline/html/index.html> (abgerufen am: 13.07.2023).

2. Korkama E-S, Overgaard U, Tjønnfjord E, Vikman M, Ahmadi A, Pelliniemi T-T, et al. (2018) The Incidence of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Cell Clones in the Nordic Countries. Poster Presentation at EHA 2018 [PF314].
3. Morado M, Freire Sandes A, Colado E, Subirá D, Isusi P, Soledad Noya M, et al. Diagnostic screening of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Prospective multicentric evaluation of the current medical indications. *Cytometry B Clin Cytom.* 2017;92(5):361-70.
4. Richards SJ, Dickinson AJ, Cullen MJ, Griffin M, Munir T, McKinley C, et al. Presentation clinical, haematological and immunophenotypic features of 1081 patients with GPI-deficient (paroxysmal nocturnal haemoglobinuria) cells detected by flow cytometry. *Br J Haematol.* 2020;189(5):954-66.
5. Hansen DL, Möller S, Andersen K, Gaist D, Frederiksen H. Increasing Incidence and Prevalence of Acquired Hemolytic Anemias in Denmark, 1980-2016. *Clin Epidemiol.* 2020;12:497-508.
6. Richards SJ, Painter D, Dickinson AJ, Griffin M, Munir T, Arnold L, et al. The incidence and prevalence of patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria and aplastic anaemia PNH syndrome: A retrospective analysis of the UK's population-based haematological malignancy research network 2004-2018. *Eur J Haematol.* 2021;107(2):211-8.
7. Schrezenmeier H, Röth A, Araten DJ, Kanakura Y, Larratt L, Shammo JM, et al. Baseline clinical characteristics and disease burden in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH): updated analysis from the International PNH Registry. *Ann Hematol.* 2020;99(7):1505-14.
8. Wissenschaftliches Institut für Gesundheitsökonomie und Gesundheitsforschung (WIG) und InGef. (2024) Results - Epidemiology and therapy of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in Germany. Stand: 27.02.2024.
9. Schrezenmeier H, Muus P, Socié G, Szer J, Urbano-Ispizua A, Maciejewski JP, et al. Baseline characteristics and disease burden in patients in the International Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Registry. *Haematologica.* 2014;99(5):922-9.
10. Murphy K, Weaver C. Die angeborene Immunität. In: Murphy K, Weaver C, editors. *Janeway Immunologie.* Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2018. p. 47-93.
11. Merle NS, Church SE, Fremeaux-Bacchi V, Roumenina LT. Complement System Part I – Molecular Mechanisms of Activation and Regulation. *Frontiers in Immunology.* 2015;6.

12. Merle NS, Noe R, Halbwachs-Mecarelli L, Fremeaux-Bacchi V, Roumenina LT. Complement System Part II: Role in Immunity. *Front Immunol.* 2015;6:257.
13. Schubart A, Anderson K, Mainolfi N, Sellner H, Ehara T, Adams CM, et al. Small-molecule factor B inhibitor for the treatment of complement-mediated diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2019;116(16):7926-31.
14. Pouw RB, Ricklin D. Tipping the balance: intricate roles of the complement system in disease and therapy. *Semin Immunopathol.* 2021;43(6):757-71.
15. Harboe M, Ulvund G, Vien L, Fung M, Mollnes TE. The quantitative role of alternative pathway amplification in classical pathway induced terminal complement activation. *Clin Exp Immunol.* 2004;138(3):439-46.
16. Takeda J, Miyata T, Kawagoe K, Iida Y, Endo Y, Fujita T, et al. Deficiency of the GPI anchor caused by a somatic mutation of the PIG-A gene in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Cell.* 1993;73(4):703-11.
17. Armstrong C, Schubert J, Ueda E, Knez JJ, Gelperin D, Hirose S, et al. Affected paroxysmal nocturnal hemoglobinuria T lymphocytes harbor a common defect in assembly of N-acetyl-D-glucosamine inositol phospholipid corresponding to that in class A Thy-1- murine lymphoma mutants. *J Biol Chem.* 1992;267(35):25347-51.
18. Babushok DV. When does a PNH clone have clinical significance? *Hematology.* 2021;2021(1):143-52.
19. Cannizzo E, Raia M, De Propris MS, Triolo A, Scarpati B, Marfia A, et al. Features, reason for testing, and changes with time of 583 paroxysmal nocturnal hemoglobinuria clones from 529 patients: a multicenter Italian study. *Ann Hematol.* 2019;98(5):1083-93.
20. Luzzatto L, Risitano AM, Notaro R. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and eculizumab. *Haematologica.* 2010;95(4):523-6.
21. Colden MA, Kumar S, Munkhbileg B, Babushok DV. Insights Into the Emergence of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *Front Immunol.* 2021;12:830172.
22. Mannes M, Dopler A, Zolk O, Lang SJ, Halbgebauer R, Höchsmann B, et al. Complement inhibition at the level of C3 or C5: mechanistic reasons for ongoing terminal pathway activity. *Blood.* 2021;137(4):443-55.
23. Kelly R, Richards S, Hillmen P, Hill A. The pathophysiology of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and treatment with eculizumab. *Ther Clin Risk Manag.* 2009;5:911-21.
24. Hill A, Rother RP, Arnold L, Kelly R, Cullen MJ, Richards SJ, et al. Eculizumab prevents intravascular hemolysis in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and

unmasks low-level extravascular hemolysis occurring through C3 opsonization. *Haematologica*. 2010;95(4):567-73.

25. Hillmen P, Elebute M, Kelly R, Urbano-Ispizua A, Hill A, Rother RP, et al. Long-term effect of the complement inhibitor eculizumab on kidney function in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Am J Hematol*. 2010;85(8):553-9.

26. Jang JH, Kim JS, Yoon SS, Lee JH, Kim YK, Jo DY, et al. Predictive Factors of Mortality in Population of Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH): Results from a Korean PNH Registry. *J Korean Med Sci*. 2016;31(2):214-21.

27. Röth A, Maciejewski J, Nishimura JI, Jain D, Weitz JI. Screening and diagnostic clinical algorithm for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Expert consensus. *Eur J Haematol*. 2018;101(1):3-11.

28. Röth A, Dührsen U. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH): Diagnosis and treatment options. *Arzneimitteltherapie*. 2008;26:96-101.

29. 29 Hämatologische Symptomatik. 2018 2017/10/20. In: *Allergologie in Klinik und Praxis* [Internet]. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG. 3., vollständig überarbeitete Auflage. Available from: <http://www.thieme-connect.de/products/ebooks/lookinside/10.1055/b-0037-147097>.

30. 13.4 Hämolytische Anämien. 2005 2014/05/06. In: *Siegenthalers Differenzialdiagnose* [Internet]. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG. 19., vollständig neu bearbeitete Auflage. Available from: <http://www.thieme-connect.de/products/ebooks/lookinside/10.1055/b-0034-72146>.

31. Hillmen P, Lewis SM, Bessler M, Luzzatto L, Dacie JV. Natural History of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *New England Journal of Medicine*. 1995;333(19):1253-8.

32. Hill A, Kelly RJ, Hillmen P. Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2013;121(25):4985-96; quiz 5105.

33. Pu JJ, Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria from bench to bedside. *Clin Transl Sci*. 2011;4(3):219-24.

34. Schrezenmeier H KS, Weinstock C., Anliker M, Höchsmann B, Schmidt C. (2018) Inhibitoren des Komplementsystems: Erweiterung des therapeutischen Spektrums steht vor der Tür. Verfügbar unter: <https://www.drk-haemotherapie.de/> (abgerufen am: 11.08.2023).

35. Fattizzo B, Cavallaro F, Oliva EN, Barcellini W. Managing Fatigue in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: A Patient-Focused Perspective. *J Blood Med*. 2022;13:327-35.

36. Schubert J, Hillmen P, Röth A, Young NS, Elebute MO, Szer J, et al. Eculizumab, a terminal complement inhibitor, improves anaemia in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *British Journal of Haematology*. 2008;142(2):263-72.
37. Brodsky RA. Advances in the diagnosis and therapy of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood Rev*. 2008;22(2):65-74.
38. McKeage K. Eculizumab: a review of its use in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Drugs*. 2011;71(17):2327-45.
39. Nishimura J-I, Kanakura Y, Ware RE, Shichishima T, Nakakuma H, Ninomiya H, et al. Clinical Course and Flow Cytometric Analysis of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria in the United States and Japan. *Medicine*. 2004;83(3).
40. Hill A, Sapsford RJ, Scally A, Kelly R, Richards SJ, Khurisgara G, et al. Under-recognized complications in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: raised pulmonary pressure and reduced right ventricular function. *British Journal of Haematology*. 2012;158(3):409-14.
41. Shah YB, Priore SF, Li Y, Tang CN, Nicholas P, Kurre P, et al. The predictive value of PNH clones, 6p CN-LOH, and clonal TCR gene rearrangement for aplastic anemia diagnosis. *Blood Adv*. 2021;5(16):3216-26.
42. Sun L, Babushok DV. Secondary myelodysplastic syndrome and leukemia in acquired aplastic anemia and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2020;136(1):36-49.
43. Parker C, Omine M, Richards S, Nishimura J, Bessler M, Ware R, et al. Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2005;106(12):3699-709.
44. Richards SJ, Whitby L, Cullen MJ, Dickinson AJ, Granger V, Reilly JT, et al. Development and evaluation of a stabilized whole-blood preparation as a process control material for screening of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria by flow cytometry. *Cytometry B Clin Cytom*. 2009;76(1):47-55.
45. Swedish Orphan Biovitrum (SOBI) AB. (2024) Fachinformation Aspaveli. Stand: Mai 2024.
46. Risitano AM, Marotta S, Ricci P, Marano L, Frieri C, Cacace F, et al. Anti-complement Treatment for Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Time for Proximal Complement Inhibition? A Position Paper From the SAAWP of the EBMT. *Front Immunol*. 2019;10:1157.
47. Sašo R, Marsh J, Čevreska L, Szer J, Gale RP, Rowlings P, et al. Bone marrow transplants for paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *British Journal of Haematology*. 1999;104(2):392-6.

48. Matos-Fernandez NA, Abou Mourad YR, Caceres W, Kharfan-Dabaja MA. Current Status of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2009;15(6):656-61.
49. Alexion GmbH. (2023) Fachinformation Ultomiris. Stand: Juli 2023.
50. Alexion GmbH. (2023) Fachinformation Soliris 300 mg. Stand: Juli 2023.
51. Duval A, Frémeaux-Bacchi V. Complement biology for hematologists. *Am J Hematol*. 2023;98 Suppl 4:S5-s19.
52. European Commission. (2021) Commission implementing decision "Aspaveli - pegcetacoplan" 13.12.2021.
53. Hillmen P, Szer J, Weitz I, Röth A, Höchsmann B, Panse J, et al. Pegcetacoplan versus Eculizumab in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *N Engl J Med*. 2021;384(11):1028-37.
54. de Castro C, Grossi F, Weitz IC, Maciejewski J, Sharma V, Roman E, et al. C3 inhibition with pegcetacoplan in subjects with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria treated with eculizumab. *American Journal of Hematology*. 2020;95(11):1334-43.
55. Müller MM, Geisen C, Zacharowski K, Tonn T, Seifried E. Transfusion von Erythrozyten­konzentraten. *Dtsch Arztebl International*. 2015;112(29-30):507-18.
56. Novartis Pharma GmbH. (2024) Fachinformation Fabhalta 200 mg Hartkapseln. Stand: Mai 2024.
57. Socié G, Schrezenmeier H, Muus P, Lisukov I, Röth A, Kulasekararaj A, et al. Changing prognosis in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria disease subcategories: an analysis of the International PNH Registry. *Intern Med J*. 2016;46(9):1044-53.
58. Escalante CP, Chisolm S, Song J, Richardson M, Salkeld E, Aoki E, et al. Fatigue, symptom burden, and health-related quality of life in patients with myelodysplastic syndrome, aplastic anemia, and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Cancer Med*. 2019;8(2):543-53.
59. Jalbert JJ, Chaudhari U, Zhang H, Weyne J, Shammo JM. Epidemiology of PNH and Real-World Treatment Patterns Following an Incident PNH Diagnosis in the US. *Blood*. 2019;134(Supplement_1):3407-.
60. Risitano AM, Notaro R, Marando L, Serio B, Ranaldi D, Seneca E, et al. Complement fraction 3 binding on erythrocytes as additional mechanism of disease in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria patients treated by eculizumab. *Blood*. 2009;113(17):4094-100.

61. Gerber GF, Brodsky RA. Pegcetacoplan for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2022;139(23):3361-5.
62. Risitano AM, Peffault de Latour R. How we('ll) treat paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: diving into the future. *Br J Haematol*. 2022;196(2):288-303.
63. Dingli D, Matos JE, Lehrhaupt K, Krishnan S, Yeh M, Fishman J, et al. The burden of illness in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria receiving treatment with the C5-inhibitors eculizumab or ravulizumab: results from a US patient survey. *Ann Hematol*. 2022;101(2):251-63.
64. Lee JW, Sicre de Fontbrune F, Wong Lee Lee L, Pessoa V, Gualandro S, Füreder W, et al. Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in adult patients with PNH naive to complement inhibitors: the 301 study. *Blood*. 2019;133(6):530-9.
65. Nishimura J-i, Yamamoto M, Hayashi S, Ohyashiki K, Ando K, Brodsky AL, et al. Genetic Variants in C5 and Poor Response to Eculizumab. *New England Journal of Medicine*. 2014;370(7):632-9.
66. Brodsky RA, Peffault de Latour R, Rottinghaus ST, Röth A, Risitano AM, Weitz IC, et al. Characterization of breakthrough hemolysis events observed in the phase 3 randomized studies of ravulizumab versus eculizumab in adults with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Haematologica*. 2021;106(1):230-7.
67. Hillmen P, Muus P, Röth A, Elebute MO, Risitano AM, Schrezenmeier H, et al. Long-term safety and efficacy of sustained eculizumab treatment in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Br J Haematol*. 2013;162(1):62-73.
68. Nakayama H, Usuki K, Echizen H, Ogawa R, Orii T. Eculizumab Dosing Intervals Longer than 17 Days May Be Associated with Greater Risk of Breakthrough Hemolysis in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *Biol Pharm Bull*. 2016;39(2):285-8.
69. Panse J, Sicre de Fontbrune F, Burmester P, Piggin M, Matos JE, Costantino H, et al. The burden of illness of patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria receiving C5 inhibitors in France, Germany and the United Kingdom: Patient-reported insights on symptoms and quality of life. *European Journal of Haematology*. 2022;109(4):351-63.
70. Peipert JD, Kulasekararaj AG, Gaya A, Langemeijer SMC, Yount S, Gonzalez-Fernandez FA, et al. Patient preferences and quality of life implications of ravulizumab (every 8 weeks) and eculizumab (every 2 weeks) for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *PLOS ONE*. 2020;15(9):e0237497.
71. Notaro R, Luzzatto L. Breakthrough Hemolysis in PNH with Proximal or Terminal Complement Inhibition. *New England Journal of Medicine*. 2022;387(2):160-6.

72. Kulasekararaj AG, Gandhi S, Brodsky RA. Pegcetacoplan versus Eculizumab in PNH. *N Engl J Med.* 2021;385(18):1724-5.
73. Ueda Y, Takamori H, Nishimura JI. Pegcetacoplan versus Eculizumab in PNH. *N Engl J Med.* 2021;385(18):1723-4.
74. Offergeld R, Stark K, Hamouda O. Infektionen bei Blutspendern. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz.* 2003;46(9):775-9.
75. Goodnough LT, Shander A, Spence R. Bloodless medicine: clinical care without allogeneic blood transfusion. *Transfusion.* 2003;43(5):668-76.
76. European Commission. (2020) Summary of the 2019 annual reporting of serious adverse reactions and events for blood and blood components. Verfügbar unter: https://health.ec.europa.eu/publications/summary-2019-annual-reporting-serious-adverse-reactions-and-events-blood-and-blood-components_en (abgerufen am: 10.08.2023).
77. Novartis Pharma GmbH. (2023) Clinical Study Report. LNP023/Iptacopan; CLNP023C12301: A multicenter, single-arm, open-label trial to evaluate efficacy and safety of oral twice daily iptacopan in adult PNH patients who are naive to complement inhibitor therapy. Primary endpoint analysis. Version 1.0. 22.02.2023. Vertraulich.
78. Novartis Pharma GmbH. (2023) Study No. APPEX/CLNP023N12002R. Final report of NIS-SUD with no Novartis drug in focus Hematological response in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria treated with anti-C5 antibody: an external control arm study for iptacopan use in anti-C5 naïve patients. Version 1.0 15.08.2023. Vertraulich.
79. Novartis Pharma GmbH. (2023) Research Collaboration Protocol (APPEX/CLNP023N12002R) Hematological response in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria treated with anti-C5 antibody: an external control arm study for iptacopan use in anti-C5 naïve patients. Version 2.0 29.03.2023. Vertraulich.
80. Novartis Pharma GmbH. (2022) LNP023/Iptacopan Clinical Trial Protocol CLNP023C12301 A multicenter, single-arm, open-label trial to evaluate efficacy and safety of oral, twice daily iptacopan in adult PNH patients who are naive to complement inhibitor therapy. Version 4.0 28.03.2022. Vertraulich.
81. Peffault de Latour R, Röth A, Kulasekararaj AG, Han B, Scheinberg P, Maciejewski JP, et al. Oral Iptacopan Monotherapy in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *N Engl J Med.* 2024;390(11):994-1008.
82. Royal College of Nursing. (2016) Annual Report 2016. Verfügbar unter: <https://www.rcn.org.uk/Professional-Development/publications/pub-005871> (abgerufen am: 14.08.2023).

83. Kaiser K, Yount SE, Martens CE, Webster KA, Shaunfield S, Sparling A, et al. Assessing Preferences for Rare Disease Treatment: Qualitative Development of the Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Patient Preference Questionnaire (PNH-PPQ(©)). Patient Preference Adherence. 2020;14:705-15.
84. Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood. 2014;124(18):2804-11.
85. Mon Père N, Lenaerts T, Pacheco JM, Dingli D. Evolutionary dynamics of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. PLoS Comput Biol. 2018;14(6):e1006133.
86. Hill A, DeZern AE, Kinoshita T, Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. Nat Rev Dis Primers. 2017;3:17028.
87. Hill A, Platts PJ, Smith A, Richards SJ, Cullen MJ, Hill QA, et al. The Incidence and Prevalence of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) and Survival of Patients in Yorkshire. Blood. 2006;108(11):985-.
88. Lu Y, Gao Q, Ren X, Li J, Yang D, Zhang Z, et al. Incidence and prevalence of 121 rare diseases in China: Current status and challenges: 2022 revision. Intractable Rare Dis Res. 2022;11(3):96-104.
89. Hauptman J, Žontar D, Preložnik Zupan I. Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria - Recommendations for Diagnosis and Examination of the Patient Population in Slovenia. ZdravVestn. 2016;85(7-8).
90. Orphanet. (2017) Hämoglobinurie, nächtliche paroxysmale. Stand: Oktober 2017. Verfügbar unter: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=DE&Expert=447 (abgerufen am: 16.08.2023).
91. Wissenschaftliches Institut für Gesundheitsökonomie und Gesundheitsforschung (WIG) und InGef. (2024) Study protocol - Epidemiology and therapy of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in Germany. Stand: 15.05.2024.
92. G. K. V. Spitzenverband. (2024) Die gesetzlichen Krankenkassen. Stand: 01.01.2024. Verfügbar unter: https://www.gkv-spitzenverband.de/krankenversicherung/kv_grundprinzipien/alle_gesetzlichen_krankenkassen/alle_gesetzlichen_krankenkassen.jsp (abgerufen am: 08.04.2024).
93. Ludwig M, Enders D, Basedow F, Walker J, Jacob J. Sampling strategy, characteristics and representativeness of the InGef research database. Public Health. 2022;206:57-62.
94. Statistisches Bundesamt. (2024) Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung, Geschlecht, Altersjahre. Stand: 08.04.2024. Verfügbar unter: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=table&code=12421->

0002&bypass=true&levelindex=1&levelid=1685605434456#abreadcrumb (abgerufen am 08.04.2024).

95. Andersohn F, Walker J. Characteristics and external validity of the German Health Risk Institute (HRI) Database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2016;25(1):106-9.

96. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. (2024) ICD-10-GM. Anwendung. Zweck. Stand: 2024. Verfügbar unter: <https://www.bfarm.de/DE/Kodiersysteme/Klassifikationen/ICD/ICD-10-GM/Anwendung/zweck.html> (abgerufen am: 15.05.2024).

97. Statistisches Bundesamt. (2023) Bevölkerung: Deutschland, Stichtag, Altersjahre. Fortschreibung des Bevölkerungsstandes. Deutschland. Stand: 10.08.2023. Verfügbar unter: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/link/tabellen/12411> (abgerufen am 10.08.2023).

98. Novartis Pharma GmbH. (2024) Berechnung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation von Iptacopan. Excel-Tabelle. Erstellt am 18.04.2024.

99. Höchsmann B, de Fontbrune FS, Lee JW, Kulagin AD, Hillmen P, Wilson A, et al. Effect of eculizumab treatment in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria with or without high disease activity: Real-world findings from the International Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Registry. *Eur J Haematol.* 2022;109(3):197-204.

100. Bundesministerium für Gesundheit. (2023) Mitglieder und Versicherte der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Verfügbar unter: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/krankenversicherung/zahlen-und-fakten-zur-krankenversicherung/mitglieder-und-versicherte.html> (abgerufen am: 18.02.2024).

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2.5). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-17: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Iptacopan (Fabhalta®)	Erwachsene Patienten mit PNH, die eine hämolytische Anämie aufweisen.	2 x täglich	365	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie: nicht zutreffend				
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>Quelle: Fachinformation von Iptacopan [1].</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Tabelle 3-17 beschreibt den Behandlungsmodus für Iptacopan (Abschnitt 3.1.1). Die Angaben zum Behandlungsmodus wurden der Fachinformation entnommen [1].

Iptacopan wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit PNH, die eine hämolytische Anämie aufweisen.

Die empfohlene Dosis laut Fachinformation beträgt 200 mg oral zweimal täglich. Da PNH eine Erkrankung ist, die eine chronische Behandlung erfordert, wird eine Beendigung der Behandlung mit Iptacopan nicht empfohlen, sofern Absetzen von Iptacopan nicht klinisch angezeigt ist [1].

Bei der Ermittlung der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen wird von einer Jahresdauer von 365 Tagen ausgegangen, so dass sich 365 Behandlungstage pro Jahr ergeben.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-17). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-18: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
zu bewertendes Arzneimittel			
Iptacopan (Fabhalta®)	Erwachsene Patienten mit PNH, die eine hämolytische Anämie aufweisen.	2 x täglich	365
zweckmäßige Vergleichstherapie: nicht zutreffend			
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>			
Quelle: Fachinformation von Iptacopan [1].			

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-19: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
zu bewertendes Arzneimittel				
Iptacopan (Fabhalta®)	Erwachsene Patienten mit PNH, die eine	365	200 mg	146.000 mg 365 x 2 Kapseln à 200 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
	hämolytische Anämie aufweisen.			
zweckmäßige Vergleichstherapie: nicht zutreffend				
Quelle: Fachinformation von Iptacopan [1].				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Der Jahresdurchschnittsverbrauch für Iptacopan wurde anhand der Behandlungstage pro Patient pro Jahr und dem Verbrauch pro Behandlungstag berechnet. Ausgehend von 365 Behandlungstagen und zweimal täglichen Gaben von 200 mg ergibt sich pro Patient ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 146.000 mg.

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-20 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-20: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
zu bewertendes Arzneimittel		
Iptacopan (Fabhalta®)	112.400,99 € 168 Hartkapseln à 200 mg	105.980,34 € (2,00 € ^a ; 6.418,65 € ^b)
zweckmäßige Vergleichstherapie: nicht zutreffend		
Stand Lauer-Taxe: 01.07.2024 a: Rabatt nach § 130 Abs. 1a Satz 2 SGB V. b: Rabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-20 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Iptacopan (Fabhalta®) ist in Packungsgrößen von 56 oder 168 Hartkapseln verfügbar. Gemäß Lauer-Taxe mit Stand vom 01.07.2024 beträgt der Apothekenabgabepreis 112.400,99 € pro Packung mit 168 Hartkapseln. Die Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte verstehen sich abzüglich der nach §§ 130, 130a SGB V zu gewährenden Rabatte. Diese umfassen derzeit den gesetzlichen Apothekenrabatt in Höhe von 2,00 € auf den Apothekenabgabepreis und den gesetzlichen Herstellerrabatt. Nach Abzug der Rabatte ergeben sich Kosten in Höhe von 105.980,34 € pro Packung mit 168 Hartkapseln.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-21 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus,

kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 0). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
zu bewertendes Arzneimittel				
Iptacopan (Fabhalta®)	Nicht zutreffend			
zweckmäßige Vergleichstherapie: nicht zutreffend				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-21 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Entsprechend den Vorgaben des G-BA sind zusätzlich notwendige GKV-Leistungen nur bei Vorliegen folgender Voraussetzungen anzusetzen:

- Bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestehen entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformationen regelhafte Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlungen oder der Verordnung sonstiger Leistungen.
- Die berücksichtigten Kosten müssen mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar im Zusammenhang stehen. Ärztliche Behandlungskosten, für Routineuntersuchungen anfallende Kosten sowie ärztliche Honorarleistungen werden nicht abgebildet.

Unter Berücksichtigung der in der Fachinformation [1] gelisteten Therapien ergeben sich grundsätzlich zusätzliche GKV-Leistungen, die zu Lasten der GKV abgerechnet werden könnten. Wie bei anderen Verfahren zuvor sowie in seinen Tragenden Gründen zu Ravulizumab [2] und Pegcetacoplan [3] hat der G-BA die von den Herstellern ausgewiesenen Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen (z. B. Impfungen) nicht angerechnet, weil er nur die direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehenden Kosten berücksichtigt. Daher werden keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen aufgeführt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-22 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-21 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
zu bewertendes Arzneimittel	
Iptacopan (Fabhalta®)	Nicht zutreffend.
zweckmäßige Vergleichstherapie: nicht zutreffend	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-22 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Nicht zutreffend.

Geben Sie in Tabelle 3-23 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-21 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-22 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-23: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
zu bewertendes Arzneimittel			
Iptacopan (Fabhalta®)	Nicht zutreffend.		
zweckmäßige Vergleichstherapie: nicht zutreffend			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-24 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr

getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-24: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
zu bewertendes Arzneimittel					
Iptacopan (Fabhalta®)	Erwachsene Patienten mit PNH, die eine hämolytische Anämie aufweisen.	460.509,81 €	Nicht zutreffend.	Nicht zutreffend.	460.509,81 €
zweckmäßige Vergleichstherapie: nicht zutreffend					
Quelle: [4]					

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Iptacopan wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit PNH, die eine hämolytische Anämie aufweisen [1].

Versorgungssituation

Zur Behandlung der PNH stehen derzeit die Anti-C5-Antikörper Eculizumab und Ravulizumab sowie der C3-Inhibitor Pegcetacoplan zur Verfügung [5-7].

Zwar hat sich die Überlebensdauer von PNH-Patienten mit Einführung der Komplementinhibition im Jahr 2007 deutlich verbessert und entspricht der Überlebenszeit

gesunder Kontrollen [8], dennoch treten auch unter der Behandlung mit einem Anti-C5-Antikörper bei einem Teil der Patienten mit PNH weiterhin nicht unerhebliche Komplikationen bzw. eine hohe Symptombelastung auf, wie eine ausgeprägte und andauernde Fatigue-Symptomatik, Dyspnoe und Kopfschmerzen [8-13]. Viele Patienten mit PNH leiden trotz Behandlung mit einem Anti-C5-Antikörper weiterhin unter einer Anämie und bleiben transfusionsabhängig.

In der Indikation PNH besteht nach wie vor ein therapeutischer Bedarf, da Probleme wie Durchbruchhämolysen oder die Notwendigkeit einer sehr strikten Einhaltung der Dosierungsschemata durch bestehende Therapieoptionen noch nicht gelöst sind [14-17]. Die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation von Iptacopan, d. h. erwachsene Patienten mit PNH, die eine hämolytische Anämie aufweisen, beträgt gemäß Abschnitt 3.2.4 ca. 1.216 bis 1.245 Patienten. Es ist hierbei jedoch zu berücksichtigen, dass aufgrund von Patientenpräferenzen, Präferenzen des behandelnden Arztes, Kontraindikationen und Therapieabbrüchen ggf. nicht alle für eine Therapie mit Iptacopan infrage kommenden Patienten auch tatsächlich mit Iptacopan behandelt werden.

Patientenpräferenzen

Die Häufigkeit der Infusionen von Anti-C5-Antikörpern und die damit verbundenen Arztbesuche sowie eingeschränkten Möglichkeiten Aktivitäten zu planen, bestimmen den Alltag und die Lebensqualität der Patienten mit PNH. Die Infusionshäufigkeit ist auch ein wichtiger Faktor für die Entscheidung über die Medikamentenpräferenz. Eine internationale Studie zeigte, dass die meisten PNH-Patienten Ravulizumab gegenüber Eculizumab aufgrund der geringeren Infusionshäufigkeit bevorzugen [18]. Der C3-Inhibitor Pegcetacoplan erfordert ebenfalls Infusionen. Daher ist aufgrund der oralen Applikation von Iptacopan keine Einschränkung der Versorgungsanteile zu erwarten.

Kontraindikationen

In der Fachinformation werden folgende Kontraindikation gegen eine Therapie mit Iptacopan angegeben [1]:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Patienten, die aktuell nicht gegen *Neisseria meningitidis* und *Streptococcus pneumoniae* geimpft sind, es sei denn, das Risiko einer Verzögerung der Behandlung mit Iptacopan überwiegt das Risiko einer Infektion durch diese bekapselten Bakterien (siehe Abschnitt 4.4).
- Patienten mit einer nicht abgeklungenen Infektion bei Behandlungsbeginn durch bekapselte Bakterien, einschließlich *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* oder *Haemophilus influenzae* Typ B.

Es wird davon ausgegangen, dass nur sehr wenige Patienten aufgrund dieser Einschränkungen keine Therapie mit Iptacopan erhalten werden. Daher ist aufgrund von Kontraindikationen keine Einschränkung Versorgungsanteile zu erwarten.

Therapieabbrüche

Daten zu Therapieabbrüchen unter Iptacopan liegen aus den Zulassungsstudien APPLY-PNH und APPOINT-PNH vor. In beiden Studien brach kein Patient die Therapie mit Iptacopan aufgrund von unerwünschten Ereignissen ab (siehe Module 4A und 4B). Auf Basis dieser Ergebnisse wird eine niedrige Therapieabbruchrate für Iptacopan ohne relevante Auswirkungen auf den zu erwartenden Versorgungsanteil erwartet.

Versorgungsbereich

Es ist davon auszugehen, dass eine Therapie mit Iptacopan überwiegend im ambulanten Bereich erfolgen wird.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Basierend auf den oben ausgeführten Überlegungen kann bezüglich des Versorgungsanteils von Iptacopan keine belastbare Abschätzung getroffen werden. Somit ist eine Quantifizierung nicht möglich.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe

Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Kosten der Arzneimittel sind aus der Lauer-Taxe entnommen (Stand: 01.07.2024). Die Angaben zum Behandlungsmodus zu Iptacopan wurden der Fachinformation entnommen [1]. Die Kostenberechnungen der Jahrestherapiekosten beruhen auf den Angaben aus der Fachinformation.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Novartis Pharma GmbH. (2024) Fachinformation Fabhalta 200 mg Hartkapseln. Stand: Mai 2024.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). (2020) Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ravulizumab. Vom 6. Februar 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6320/2020-02-06_AM-RL-XII_Ravulizumab_D-463_TrG.pdf (abgerufen am: 17.02.2024).
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). (2022) Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Pegcetacoplan (Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie, vorbehandelte Patienten). Vom 15. September 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8820/2022-09-15_AM-RL-XII_Pegcetacoplan_D-770_TrG.pdf (abgerufen am: 17.02.2024).
4. Novartis Pharma GmbH. (2024) Berechnung der Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel. Erstellt am 15.05.2024.
5. Swedish Orphan Biovitrum (SOBI) AB. (2024) Fachinformation Aspaveli. Stand: Mai 2024.
6. Alexion GmbH. (2023) Fachinformation Soliris 300 mg. Stand: Juli 2023.
7. Alexion GmbH. (2023) Fachinformation Ultomiris. Stand: Juli 2023.
8. Schrezenmeier H, Röth A, Araten DJ, Kanakura Y, Larratt L, Shammo JM, et al. Baseline clinical characteristics and disease burdens in patients with paroxysmal nocturnal

hemoglobinuria (PNH): updated analysis from the International PNH Registry. *Ann Hematol.* 2020;99(7):1505-14.

9. Kelly R, Richards S, Hillmen P, Hill A. The pathophysiology of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and treatment with eculizumab. *Ther Clin Risk Manag.* 2009;5:911-21.

10. Hill A, Rother RP, Arnold L, Kelly R, Cullen MJ, Richards SJ, et al. Eculizumab prevents intravascular hemolysis in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and unmasks low-level extravascular hemolysis occurring through C3 opsonization. *Haematologica.* 2010;95(4):567-73.

11. Hillmen P, Elebute M, Kelly R, Urbano-Ispizua A, Hill A, Rother RP, et al. Long-term effect of the complement inhibitor eculizumab on kidney function in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Am J Hematol.* 2010;85(8):553-9.

12. Jang JH, Kim JS, Yoon SS, Lee JH, Kim YK, Jo DY, et al. Predictive Factors of Mortality in Population of Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH): Results from a Korean PNH Registry. *J Korean Med Sci.* 2016;31(2):214-21.

13. Schrezenmeier H, Muus P, Socié G, Szer J, Urbano-Ispizua A, Maciejewski JP, et al. Baseline characteristics and disease burden in patients in the International Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Registry. *Haematologica.* 2014;99(5):922-9.

14. Hillmen P, Szer J, Weitz I, Röth A, Höchsmann B, Panse J, et al. Pegcetacoplan versus Eculizumab in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *N Engl J Med.* 2021;384(11):1028-37.

15. Kulasekararaj AG, Gandhi S, Brodsky RA. Pegcetacoplan versus Eculizumab in PNH. *N Engl J Med.* 2021;385(18):1724-5.

16. Ueda Y, Takamori H, Nishimura JI. Pegcetacoplan versus Eculizumab in PNH. *N Engl J Med.* 2021;385(18):1723-4.

17. Notaro R, Luzzatto L. Breakthrough Hemolysis in PNH with Proximal or Terminal Complement Inhibition. *New England Journal of Medicine.* 2022;387(2):160-6.

18. Peipert JD, Kulasekararaj AG, Gaya A, Langemeijer SMC, Yount S, Gonzalez-Fernandez FA, et al. Patient preferences and quality of life implications of ravulizumab (every 8 weeks) and eculizumab (every 2 weeks) for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *PLOS ONE.* 2020;15(9):e0237497.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Angaben sind der Fachinformation von Iptacopan (Fabhalta) entnommen (Stand: Mai 2024) [1].

Anforderungen an die Diagnostik

Patienten mit PNH, die Iptacopan erhalten, sollten regelmäßig auf Anzeichen und Symptome einer Hämolyse kontrolliert werden, einschließlich der Messung des LDH-Spiegels.

Anforderungen an die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals

Alle Ärzte, die beabsichtigen FABHALTA zu verschreiben, müssen sicherstellen, dass sie das Schulungsmaterial für Ärzte erhalten haben und damit vertraut sind. Ärzte müssen den Nutzen und die Risiken der FABHALTA-Therapie mit den Patienten besprechen und ihnen das Informationspaket für Patienten aushändigen. Die Patienten sind anzuweisen, unverzüglich ärztliche Hilfe in Anspruch zu nehmen, wenn sie Anzeichen oder Symptome einer schwerwiegenden Infektion oder einer schwerwiegenden Hämolyse nach dem Absetzen der Behandlung bemerken.

Anforderungen an die Infrastruktur, Lagerung und Entsorgung

Die Dauer der Haltbarkeit von Iptacopan beträgt 2 Jahre.

Darreichungsform ist eine blassgelbe, undurchsichtige Hartkapsel der Größe 0 (21,2 bis 22,2 mm) mit „LNP200“ auf dem Unterteil und „NVR“ auf dem Oberteil, die weißes oder fast weißes bis schwach purpurrosa Pulver enthält. Jede Kapsel enthält Iptacopanhydrochlorid-Monohydrat entsprechend 200 mg Iptacopan.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

FABHALTA wird in PVC/PE/PVDC-Blisterpackungen mit einer Aluminium-Deckfolie geliefert.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Anforderungen an die Behandlungsdauer

Anforderungen an die Dosierung und Art der Anwendung

Anforderungen vor Behandlungsbeginn

Die Anwendung von Komplementinhibitoren wie Iptacopan kann die Patienten für schwerwiegende, lebensbedrohliche oder tödliche Infektionen durch bekapselte Bakterien prädisponieren. Zur Verminderung des Infektionsrisikos 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. Das medizinische Fachpersonal sollte sich an den örtlichen Impfempfehlungen orientieren.

Impfstoffe sollten mindestens 2 Wochen vor der Einnahme der ersten Dosis von Iptacopan verabreicht werden. Falls die Behandlung vor der Impfung eingeleitet werden muss, sollten die Patienten schnellstmöglich geimpft werden und bis dahin eine Antibiotikaprophylaxe erhalten, die bis 2 Wochen nach der Impfung verabreicht wird.

Falls nötig, können die Patienten in Übereinstimmung mit den örtlichen Impfempfehlungen eine Wiederholungsimpfung erhalten.

Das Risiko einer schwerwiegenden Infektion kann durch eine Impfung vermindert, jedoch nicht ausgeschlossen werden. Schwerwiegende Infektionen können schnell lebensbedrohlich werden oder tödlich verlaufen, wenn sie nicht frühzeitig erkannt und behandelt werden. Die Patienten sind über die frühen Anzeichen und Symptome einer schwerwiegenden Infektion zu informieren und entsprechend zu überwachen. Bei Verdacht auf eine Infektion, sollten die Patienten unverzüglich untersucht und behandelt werden. Während der Behandlung einer schwerwiegenden Infektion kann die Anwendung von Iptacopan nach einer Nutzen-Risiko-Abwägung in Betracht gezogen werden.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen. Dieses Arzneimittel kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 200 mg, die zweimal täglich oral eingenommen wird. PNH-Patienten sollten durch medizinisches Fachpersonal auf die Wichtigkeit der Einhaltung des Dosierungsschemas hingewiesen werden, um das Risiko einer Hämolyse zu minimieren. Wenn eine oder mehrere Einnahmen ausgelassen wurden, sollte der Patient angewiesen werden, so schnell wie möglich eine Dosis einzunehmen (auch wenn die nächste geplante Einnahme unmittelbar bevorsteht) und dann mit dem bekannten Dosierungsschema zur üblichen Zeit

fortfahren. Patienten, bei denen mehrere aufeinanderfolgende Dosen versäumt wurden, sollten auf mögliche Anzeichen und Symptome einer Hämolyse überwacht werden. PNH ist eine Erkrankung, die eine langfristige Behandlung erfordert. Ein Absetzen dieses Arzneimittels wird nicht empfohlen, außer bei entsprechender klinischer Indikation.

Um das potenzielle Risiko einer Hämolyse bei abruptem Behandlungsabbruch zu reduzieren sollte bei Patienten, die von Eculizumab zu Iptacopan wechseln, die Behandlung mit Iptacopan nicht später als 1 Woche nach der letzten Eculizumab-Dosis eingeleitet werden. Bei Patienten, die von Ravulizumab zu Iptacopan wechseln, sollte die Behandlung mit Iptacopan nicht später als 6 Wochen nach der letzten Ravulizumab-Dosis eingeleitet werden. Wechsel von anderen Komplementinhibitoren als Eculizumab und Ravulizumab wurden nicht untersucht.

Überdosierung

In klinischen Studien nahmen wenige Patienten bis zu 800 mg Iptacopan täglich ein und haben dies gut vertragen. Bei gesunden Freiwilligen betrug die höchste Dosis 1.200 mg, verabreicht als Einzeldosis, und diese wurde gut vertragen.

Bei Verdacht auf eine Überdosierung sind allgemeine unterstützende Maßnahmen und eine symptomatische Behandlung einzuleiten.

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 mit Iptacopan überwiegt das Risiko einer Infektion durch diese bekapselten Bakterien. Patienten mit einer nicht abgeklungenen Infektion bei Behandlungsbeginn durch bekapselte Bakterien, einschließlich *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* oder *Haemophilus influenzae* Typ B.

Besondere Patientengruppen sowie kurz- oder langfristige Überwachungs- und Vorsichtsmaßnahmen

Ältere Patienten

Bei Patienten ab 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [eGFR] zwischen 60 und <90 ml/min) oder mittelschwerer (eGFR zwischen 30 und <60 ml/min) Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Derzeit liegen keine Daten von Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder Dialysepflicht vor, so dass keine Dosierungsempfehlungen gegeben werden können.

Leberfunktionsstörung

Die Anwendung von Iptacopan wird nicht empfohlen bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C). Bei Patienten mit leichter (Child-Pugh-Klasse A) oder mittelschwerer (Child-Pugh-Klasse B) Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Iptacopan bei Kindern und Jugendlichen im Alter von unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Iptacopan bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität bei Expositionen zwischen dem 2- und 8-fachen der empfohlenen Höchstdosis für den Menschen (*maximum recommended human dose* [MRHD]).

Eine PNH in der Schwangerschaft ist sowohl mit negativen Auswirkungen für die Mutter, einschließlich einer Verschlimmerung von Zytopenien, thrombotischer Ereignisse, Infektionen, Blutungen, Fehlgeburten und erhöhter mütterlicher Sterblichkeit, als auch für den Fetus, einschließlich Tod des Fetus und Frühgeburt, assoziiert.

Bei schwangeren Frauen oder Frauen, die planen, schwanger zu werden, darf, sofern notwendig, die Anwendung von Iptacopan nur nach einer sorgfältigen Nutzen-Risiko-Abwägung in Betracht gezogen werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Iptacopan in die Muttermilch übergeht. Es liegen keine Daten zu den Auswirkungen von Iptacopan auf das gestillte Neugeborene/Kind oder auf die Milchbildung vor.

Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit FABHALTA verzichtet werden soll/die Behandlung mit FABHALTA zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Es liegen keine Daten zu den Auswirkungen von Iptacopan auf die Fertilität beim Menschen vor. Die vorliegenden präklinischen Daten deuten nicht darauf hin, dass eine Behandlung mit Iptacopan Auswirkungen auf die Fertilität hat.

Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln

Gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln

Die gleichzeitige Anwendung von Iptacopan mit starken Induktoren von CYP2C8, UGT1A1, PgP, BCRP und OATP1B1/3 wurde nicht klinisch untersucht. Daher wird die gleichzeitige Anwendung wegen der Möglichkeit einer verringerten Wirksamkeit von Iptacopan nicht empfohlen. Falls kein alternatives Begleit Arzneimittel gefunden werden kann, sollten die Patienten auf mögliche Anzeichen und Symptome einer Hämolyse überwacht werden.

Auswirkungen von anderen Arzneimitteln auf Iptacopan

Starke Induktoren von CYP2C8, UGT1A1, PgP, BCRP und OATP1B1/3

Obwohl die gleichzeitige Verabreichung von Iptacopan mit starken Induktoren von CYP2C8, UGT1A1, PgP, BCRP und OATP1B1/3, wie Rifampicin, nicht klinisch untersucht wurde, wird die gleichzeitige Anwendung mit Iptacopan wegen einer möglichen verminderten Wirksamkeit von Iptacopan nicht empfohlen.

Auswirkungen von Iptacopan auf andere Arzneimittel

CYP3A4-Substrate

In vitro-Daten zeigten, dass Iptacopan das Potenzial zur Induktion von CYP3A4 hat und die Exposition empfindlicher CYP3A4-Substrate verringern kann. Die gleichzeitige Anwendung von Iptacopan und empfindlichen CYP3A4-Substraten wurde nicht klinisch untersucht. Vorsicht ist geboten, wenn die gleichzeitige Anwendung von Iptacopan mit empfindlichen CYP3A4-Substraten erforderlich ist, insbesondere bei solchen mit geringer therapeutischer Breite (z. B. Carbamazepin, Ciclosporin, Ergotamin, Fentanyl, Pimozid, Chinidin, Sirolimus, Tacrolimus).

CYP2C8-Substrate

In vitro-Daten zeigten, dass Iptacopan das Potenzial für eine zeitabhängige Hemmung von CYP2C8 hat und die Exposition empfindlicher CYP2C8-Substrate, wie Repaglinid, Dasabuvir oder Paclitaxel, erhöhen kann. Die gleichzeitige Anwendung von Iptacopan und empfindlichen CYP2C8-Substraten wurde nicht klinisch untersucht. Vorsicht ist geboten, wenn die gleichzeitige Anwendung von Iptacopan mit empfindlichen CYP2C8-Substraten erforderlich ist.

Nebenwirkungen

Die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen waren Infektion der oberen Atemwege (18,9 %), Kopfschmerzen (18,3 %) und Diarrhö (11,0 %). Bei der am häufigsten berichteten schwerwiegenden Nebenwirkung handelte es sich um Harnwegsinfektion (1,2 %).

Tabelle 3-25 zeigt die Nebenwirkungen, die in den klinischen Studien mit Iptacopan bei Patienten mit PNH beobachtet wurden. Die Nebenwirkungen sind nach MedDRA-Systemorganklasse (SOC) und Häufigkeit entsprechend der folgenden Konvention aufgelistet: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) oder sehr selten ($< 1/10\ 000$).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 3-25: Nebenwirkungen

Systemorganklasse Nebenwirkung	Häufigkeitskategorie
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Infektion der oberen Atemwege ¹	Sehr häufig
Harnwegsinfektion ²	Häufig
Bronchitis ³	Häufig
Bakterielle Pneumonie	Gelegentlich
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Verminderte Thrombozytenzahl	Häufig
Erkrankungen des Nervensystems	
Kopfschmerzen ⁴	Sehr häufig
Schwindel	Häufig
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Diarrhö	Sehr häufig
Bauchschmerzen ⁵	Häufig
Übelkeit	Häufig
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	
Urtikaria	Gelegentlich
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	
Arthralgie	Häufig
¹ Infektion der oberen Atemwege umfasst die bevorzugten Begriffe Influenza, Nasopharyngitis, Pharyngitis, Rhinitis, Sinusitis und Infektion der oberen Atemwege. ² Harnwegsinfektion umfasst die bevorzugten Begriffe Harnwegsinfektion und Zystitis escherichia. ³ Bronchitis umfasst die bevorzugten Begriffe Bronchitis, Bronchitis haemophilus und bakterielle Bronchitis. ⁴ Kopfschmerzen umfasst die bevorzugten Begriffe Kopfschmerz und Kopfbeschwerden. ⁵ Bauchschmerzen umfasst die bevorzugten Begriffe Abdominalschmerz, Schmerzen Oberbauch, abdominaler Druckschmerz und abdominale Beschwerden.	

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Verminderte Thrombozytenzahl

Über eine Verminderung der Thrombozytenzahl wurde bei 12/164 PNH Patienten (7 %) berichtet. Davon verzeichneten 5 Patienten leichte, 5 Patienten mittelschwere und 2 Patienten schwere Ereignisse. Patienten mit schweren Ereignissen hatten gleichzeitig Thrombozyten-Antikörper oder eine idiopathische Knochenmarkaplasie mit vorbestehender Thrombozytopenie. Die Ereignisse begannen bei 7/12 Patienten innerhalb der ersten 2 Monate der Behandlung mit Iptacopan und bei 5/12 Patienten nach einer längeren Exposition (111 bis

951 Tage). Zum Cut-off-Datum hatten sich 7 Patienten (58 %) erholt oder die Ereignisse waren am Abklingen, und die Behandlung mit Iptacopan wurde bei allen Patienten durchgehend fortgesetzt.

Infektionen

In klinischen PNH Studien wurde bei 1/164 Patienten (0,6 %) über eine schwerwiegende bakterielle Pneumonie während der Behandlung mit Iptacopan berichtet. Der Patient war gegen *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* und *Haemophilus influenzae* Typ B geimpft und erholte sich nach der Behandlung mit Antibiotika. Die Behandlung mit Iptacopan wurde währenddessen weitergeführt.

Anstieg der Cholesterinwerte im Blut und des Blutdrucks

Bei Patienten, die in klinischen PNH Studien zweimal täglich 200 mg Iptacopan erhielten, wurde nach 6 Monaten ein mittlerer Anstieg des Gesamtcholesterins und des LDL Cholesterins um etwa 0,7 mmol/l gegenüber Baseline festgestellt. Die Mittelwerte blieben im Normalbereich. Es wurden Blutdruckanstiege beobachtet, insbesondere Anstiege des diastolischen Blutdrucks (DBP) (mittlerer Anstieg um 4,7 mmHg in Monat 6). Der mittlere DBP stieg dabei nicht über 80 mmHg. Bei Patienten mit PNH korrelierte der Anstieg des Gesamtcholesterins, des LDL C (*low density lipoprotein C*) und des DBP (*diastolic blood pressure*) mit dem Anstieg des Hb-Wertes (Verbesserung der Anämie).

Abnahme der Herzfrequenz

Bei Patienten, die in klinischen PNH-Studien mit 200 mg Iptacopan zweimal täglich behandelt wurden, wurde nach 6 Monaten ein mittlerer Rückgang der Herzfrequenz um etwa 5 Schläge pro Minute festgestellt (Mittelwert von 68 Schlägen pro Minute).

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen, da der therapeutisch bedeutsame Zusatznutzen die gesamte Patientenpopulation umfasst.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die vorliegenden Angaben sind Anhang II (B - C) der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels entnommen [2].

B. Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

C. Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen

Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte (Periodic Safety Update Reports [PSURs])

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (*marketing authorisation holder* [MAH]) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen, da der therapeutisch bedeutsame Zusatznutzen die gesamte Patientenpopulation umfasst.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die vorliegenden Angaben sind Anhang II (Punkt D) der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels entnommen [2].

D. Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels Risk-Management-Plan (RMP)

Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;

- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

Vor dem Inverkehrbringen von FABHALTA in jedem Mitgliedstaat muss der Zulassungsinhaber (MAH) den Inhalt und das Format des Schulungsprogramms, einschließlich der Kommunikationsmedien, der Vertriebsmodalitäten und aller anderen Aspekte des Programms, mit der zuständigen nationalen Behörde (*national command authority* [NCA]) vereinbaren.

Das Schulungsprogramm zielt darauf ab, medizinischem Fachpersonal sowie Patienten/Betreuern Informationen zu den folgenden sicherheitsrelevanten Aspekten zu vermitteln:

- Infektionen durch bekapselte Bakterien
- Schwerwiegende Hämolyse nach Absetzen von Iptacopan

Der Zulassungsinhaber stellt sicher, dass in jedem Mitgliedsstaat, in dem FABHALTA vermarktet wird, alle medizinischen Fachpersonen sowie Patienten/Betreuer, die FABHALTA voraussichtlich verschreiben bzw. anwenden, Zugang zu dem folgenden Schulungspaket haben bzw. mit diesem versorgt werden.

- Ärztliches Schulungsmaterial
- Informationspaket für Patienten

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen, da der therapeutisch bedeutsame Zusatznutzen die gesamte Patientenpopulation umfasst.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die in Tabelle 3-26 angegebenen Maßnahmen zur Risikominimierung sind entsprechend den Vorgaben dem EU Safety Risk Management Plan entnommen [3].

Tabelle 3-26: Zusammenfassung der Risikominimierungsaktivitäten

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Wichtige identifizierte Risiken von Iptacopan		
Infektionen durch bekapselte Bakterien	Aufnahme in die Fachinformation Abschnitte 4.3, 4.4 und 4.8	<ul style="list-style-type: none"> - Ärztliches Schulungsmaterial - Informationspaket für Patienten - Patienten-Sicherheitskarte - System für kontrollierten Zugang - Jährliche Erinnerung an die vorgeschriebenen Auffrischungsimpfungen (gemäß den aktuellen nationalen Impfrichtlinien)
Wichtige potenzielle Risiken von Iptacopan		
Schwerwiegende Hämolyse nach Absetzen von Iptacopan	Rechtsstatus: verschreibungspflichtiges Arzneimittel	<ul style="list-style-type: none"> - Ärztliches Schulungsmaterial - Informationspaket für Patienten
Malignitäten	Keine	Keine weiteren Maßnahmen
Fehlende Informationen zu Iptacopan-Monotherapie		
Anwendung bei schwangeren Patienten	Aufnahme in die Fachinformation Abschnitte 4.6, 5.3	Keine weiteren Maßnahmen
Langzeit-Sicherheit (> 2 Jahre)	Rechtsstatus: verschreibungspflichtiges Arzneimittel	Keine weiteren Maßnahmen

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen, da der therapeutisch bedeutsame Zusatznutzen die gesamte Patientenpopulation umfasst.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es bestehen keine weiteren Anforderungen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine weiteren Anforderungen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Informationen zur Anwendung von Iptacopan wurden der Fachinformation für Fabhalta bzw. der EPAR Produktinformation für Fabhalta entnommen [1, 2]. Zusätzliche Angaben entstammen dem CHMP Assessment Report für Iptacopan [4], sowie dem EU Risk Management Plan für Iptacopan [3].

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Novartis Pharma GmbH. (2024) Fachinformation Fabhalta 200 mg Hartkapseln. Stand: Mai 2024.
2. European Medicines Agency (EMA). (2024) EPAR Produktinformation Fabhalta. Stand: 14.06.2024.
3. Novartis Pharma GmbH. (2024) EU Safety Risk Management Plan. Iptacopan. Version 1.2 Stand: 03.02.2024. Vertraulich.
4. European Medicines Agency (EMA). (2024) Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). CHMP assessment report - Fabhalta. Procedure No.: EMEA/H/C/005764/0000.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-11 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-27: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
Nicht zutreffend			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Stand der Information: Mai 2024 [1]

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-11, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-11 bei.

Es liegen keine zwingend erforderlichen Leistungen vor.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: April 2024

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. Novartis Pharma GmbH. (2024) Fachinformation Fabhalta 200 mg Hartkapseln. Stand: Mai 2024.