

**Gemeinsamer Bundesausschuss**

Gutenbergstraße 13

10587 Berlin

7. April 2026

**Stellungnahme zur  
Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln für seltene Leiden gemäß § 35a SGB V**

**Iptacopan  
(Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie (PNH), Neubewertung)**

veröffentlicht am 15. März 2026

Vorgangsnummer 2025-12-15-D-1269

**IQWiG Bericht Nr. 2206**

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Iptacopan (Fabhalta®)
  4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
  4. 2. Studien
    4. 3. Endpunkte
      4. 3. 1. Mortalität
      4. 3. 2. Morbidität
        4. 3. 2. 1. Transfusionsfreiheit
        4. 3. 2. 2. Lebensqualität
      4. 3. 3. Laborparameter
      4. 3. 4. Nebenwirkungen
    4. 4. Bericht des IQWiG
  5. Kombinationstherapie
  6. Diskussion
  7. Literatur

## 1. Zusammenfassung

Dieses erneute Verfahren der Nutzenbewertung zu Iptacopan (Fabhalta®) bei Patientinnen und Patienten (Pat.) mit PNH wird nach Überschreiten der gesetzlich festgesetzten Umsatzgrenze durchgeführt. Iptacopan ist zugelassen als Monotherapie bei Pat. mit PNH und hämolytischer Anämie. Iptacopan hat einen Orphan-Drug-Status. Der Bericht wurde vom G-BA erstellt. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.

**Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG**

Subpopulationen	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer			IQWiG	
	ZVT	weitere Subgruppe	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
hämolytische Anämie, nicht vorbehandelt	Eculizumab, Ravulizumab		nicht belegt	-	nicht belegt	-
hämolytische Anämie, vorbehandelt	Pegcetacoplan, Eculizumab/Danicopan, Ravulizumab/Danicopan	mit klinisch relevanter extravasaler Hämolyse	nicht belegt	-		
		ohne klinisch relevante extravasale Hämolyse	beträchtlich	Hinweis		

Unsere Anmerkungen sind:

- Die paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH) ist eine seltene, erworbene hämatologische Erkrankung mit variabler klinischer Ausprägung. Therapiestandard ist:
  - nicht vorbehandelte Pat.: Eculizumab, Ravulizumab, Pegcetacoplan oder Crovalimab
  - vorbehandelte Pat.: Pegcetacoplan oder Danicopan plus Eculizumab / Ravulizumab
- Der pharmazeutische Unternehmer nimmt eine weitere Subgruppenbildung innerhalb der vorbehandelten Pat. vor:
  - mit klinisch relevanter extravasaler Hämolyse
  - ohne klinisch relevante extravasale Hämolyse.

Hintergrund ist die Beobachtung, dass mit einem terminalen Komplement-Inhibitor vorbehandelte Pat. hinsichtlich ihrer Symptomatik durch die extravasale Hämolyse nicht immer schnell erfasst werden. Viele dieser Pat. sehen erst retrospektiv nach Umstellung auf Iptacopan die dadurch erreichte Verbesserung ihrer Lebensqualität.

- Basis des Dossiers sind Daten aus der randomisierten Studie APPLY-PNH mit einer 8:5 Randomisierung von Iptacopan vs Eculizumab/Ravulizumab.
- Iptacopan führte zu einer hoch signifikanten Steigerung der Rate von Pat. mit einem Anstieg des Hämoglobingehaltes  $\geq 2\text{g/dl}$ , des Erreichens eines Hämoglobingehaltes  $\geq 12\text{g/dl}$  und der Transfusionsfreiheit.
- Iptacopan führte zur Steigerung von Parametern der Lebensqualität, zur Linderung der Fatigue-Symptomatik sowie von Dyspnoe.
- Schwere unerwünschte Ereignisse waren selten und nicht signifikant häufiger als im Kontroll-Arm. Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse fanden nicht statt.

Iptacopan ist eine hochwirksame und gut verträgliche Therapie bei PNH-Pat. mit hämolytischer Anämie. Bei Pat. mit guter Compliance ist Iptacopan zu einem der neuen Standards in der Therapie der PNH geworden. Der Stellenwert im Vergleich zu anderen, neu verfügbaren proximalen Inhibitoren ist unklar.

## 2. Einleitung

Bei der paroxysmalen nächtlichen Hämoglobinurie (PNH) handelt es sich um eine seltene erworbene Erkrankung hämatopoetischer Stammzellen des Knochenmarks. Die Erkrankung verläuft klinisch variabel. Charakteristisch sind eine intravasale Hämolyse, eine Thrombophilie, mit der Neigung zu Thrombosen in typischer und atypischer Lokalisation und eine Zytopenie, die in ihrer Ausprägungsform von einer milden, subklinischen Zytopenie bis hin zu einer schweren Panzytopenie (aplastische Anämie/PNH-Syndrom) reichen kann [1, 2]. Neben typischen Anämiesymptomen (z.B. Belastungs-Dyspnoe) leiden Pat. mit hämolytischer PNH vor allem unter Fatigue- und Hämolyse-assoziierten Symptomen wie Bauchschmerzen oder Schluckbeschwerden.

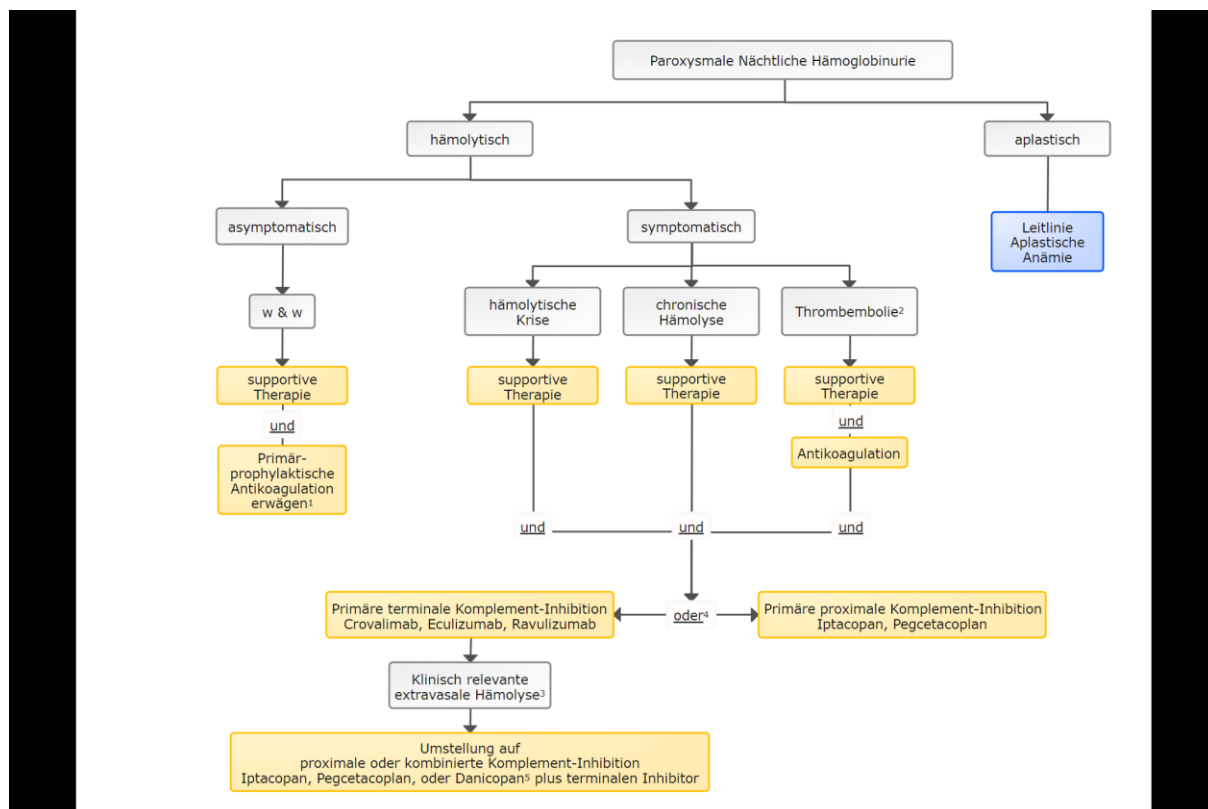
Die Prävalenz wird auf 16 Fälle/1 Million Einwohner und eine Inzidenz von ungefähr 1,3 Fällen/1 Million Einwohner (Daten aus Großbritannien/Frankreich) geschätzt. Für Prävalenz und Inzidenz der PNH in Deutschland liegen keine verlässlichen epidemiologischen Daten vor. Aufgrund Ihrer klinischen Heterogenität ist davon auszugehen, dass sie eher „unterdiagnostiziert“ ist [3].

## 3. Stand des Wissens

Die Therapie der PNH erfolgt symptomorientiert. Bei asymptomatischen Pat. wird eine abwartende Haltung empfohlen, ggf. mit primärprophylaktischer Antikoagulation in therapeutischer Dosierung. Auch bei symptomatischen Pat. ohne relevante Hämolyse, respektive Anämie steht zunächst die symptomorientierte Therapie im Vordergrund. Sie umfasst die Substitution mit Erythrozytenkonzentraten, die Gabe von Folsäure und ggf. auch Vitamin B12, die orale Substitution von Eisen bei einem Mangel, die frühzeitige und konsequente Antibiotikatherapie bakterieller Infekte, sowie eine effektive Antikoagulation in Risikosituationen. Oft entwickeln symptomatische Pat. allerdings im Verlauf rasch eine behandlungsbedürftige hämolytische PNH.

Eine effektive Therapiestrategie stellt die Inhibition des terminalen Komplementsystems dar. Standard bei symptomatischen Pat. war die Gabe von Eculizumab [4] oder von Ravulizumab [5, 6]. Der aktuelle Therapiealgorithmus ist in Abbildung 2 dargestellt [1].

**Abbildung 2: Therapiealgorithmus für die paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH) [1]**



Unter der Blockade mit C5-Inhibitoren persistiert die Anämie bei bis zu 80% der Pat. [7]. Etwa ein Drittel der Pat. benötigen unter C5-Inhibitor Therapie weiterhin Transfusionen [8]. Bei einigen dieser Pat. liegt eine begleitende Knochenmarkinsuffizienz vor, so dass nicht ausreichend Erythrozyten gebildet werden. Je ausgeprägter eine solche Markinsuffizienz ist, desto geringer sind auch die Aussichten, die Anämie durch Komplement-Blockade zu verbessern. Bei vielen dieser Pat. mit fortbestehender Anämie besteht unter C5-Inhibition jedoch eine klinisch relevante extravasale Hämolyse, gekennzeichnet durch eine Beladung von Erythrozyten mit C3-Fragmenten (Opsonisierung) und dann positivem Coombs-Test für C3d. Ebenso besteht weiterhin eine signifikante Hyperbilirubinämie und Retikulozytose. Charakteristisch ist, dass dabei die LDH als Hämolyseparameter nicht signifikant erhöht ( $\leq 1,5$  UNL) ist.

In den zurückliegenden Jahren wurden Inhibitoren der proximalen Komplementkaskade, darunter auch Inhibitoren von C3 entwickelt. Zugelassen wurden (in zeitlicher Reihenfolge): Pegcetacoplan, Danicopan und Iptacopan. Die Wirksamkeit von Iptacopan beruht auf einer effizienten Bindung an die aktive Stelle von Faktor B und sein katalytisch aktives Fragment Bb.

Daten zum Einsatz von Iptacopan bei Pat. mit PNH und hämolytischer Anämie sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

**Tabelle 2: Daten zu Iptacopan bei Pat. mit PNH**

Studie	Pat.	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	Hb-Wert rel. Anstieg <sup>2</sup>	Transfusionsvermeidung <sup>4</sup>
APPLY-PNH, Dossier, [9]	PNH, vorbehandelt, mit EVH <sup>5</sup>	Eculizumab oder Ravulizumab	Iptacopan	97	2 vs 82 <sup>7</sup> p < 0,001	26 vs 95 p < 0,0001
	PNH, vorbehandelt, ohne EVH <sup>5</sup>	Eculizumab oder Ravulizumab	Iptacopan	66	0 vs 84 p < 0,001	50 vs 96 p < 0,0001

<sup>1</sup> N – Anzahl Pat.; <sup>2</sup> Erhöhung um  $\geq 2\text{g/dl}$  bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung bis Tag 168, Rate in %; <sup>3</sup> Erhöhung auf  $\geq 12\text{g/dl}$  bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung; <sup>4</sup> Anzahl Pat. mit Transfusionsfreiheit, in %; <sup>5</sup> mit EVH – mit eindeutigen klinischen und Laborparametern für eine extravasale Hämolyse; <sup>6</sup> ohne EVH – ohne eindeutige klinische Hinweise einer symptomatischen extravasalen Hämolyse; <sup>7</sup> **Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie;**

#### **4. Dossier und Bewertung von Iptacopan**

##### **4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die vom G-BA festgelegte ZVT nimmt zugelassene Arzneimittel aus der Versorgung auf. Diese wurden in den letzten Jahren ergänzt. Zur Verfügung stehen und zum Vergleich geeignet bei Pat. mit PNH und hämolytischer Anämie sind:

- nicht vorbehandelt: Eculizumab, Ravulizumab, Pegcetacoplan oder Crovalimab
- vorbehandelt: Pegcetacoplan oder Danicopan plus Eculizumab / Ravulizumab

##### **4. 2. Studien**

Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers bei vorbehandelten Pat. sind die Daten der randomisierten Phase-III-Studie APPLY-PNH mit einer 8:5 Randomisierung zugunsten des Verum-Arms. Aus dieser Studie werden die Pat. ohne relevante extravasale Hämolyse ausgewertet.

Deutsche Zentren waren an beiden Studien beteiligt.

Der finale Datenschnitt in APPLY-PNH erfolgte am 6. März 2023.

Die Ergebnisse wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [9].

##### **4. 3. Endpunkte**

###### **4. 3. 1. Mortalität**

Mortalität war kein Endpunkt der beiden Zulassungsstudien. In beiden Armen trat kein Todesfall im Beobachtungszeitraum auf.

###### **4. 3. 2. Morbidität**

###### **4. 3. 2. 1. Transfusionsfreiheit**

Charakteristische Symptomatik einer PNH ist die chronische hämolytische Anämie mit Transfusionsbedarf in Abhängigkeit vom klinischen Bild.

In APPLY-PNH wurde die Transfusionsfreiheit von 50% im Kontrollarm auf 95% unter Iptacopan gesteigert.

###### **4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome**

Daten zur Patienten-berichteten Symptomatik wurden auf der Basis der randomisierten Studie APPLY-PNH bewertet. Eingesetzt wurden hier die validierten Fragebögen FACIT-Fatigue, PGIS und EORTC QLQ-C30 und EQ-5D VAS.

Im FACIT-Fatigue zeigte sich eine Verbesserung des Mittelwertes von -1,89 im Kontroll- auf 5,95 im Verum-Arm ( $p < 0,001$ ).

Die Ergebnisse im EORTC QLQ-C30 zeigten signifikante Verbesserungen zugunsten von Iptacopan bei der Fatigue-Symptomatik und bei Dyspnoe.

### 4. 3. 3. Laborparameter: Hb-Wert

Die Steigerung des Hämoglobinwertes um  $\geq 2\text{g/dl}$  bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung war einer der beiden koprimären Endpunkte der Zulassungsstudie. In APPLY-PNH wurde dieser Endpunkt bei 84% der Pat. im Iptacopan-Arm vs 0% im Kontrollarm erreicht.

Zweiter koprimärer Endpunkt war das Erreichen eines Hämoglobinwertes von  $\geq 12\text{g/dl}$ . In APPLY-PNH wurde dieser Endpunkt bei 72% der Pat. im Iptacopan-Arm vs 0% im Kontrollarm erreicht.

### 4. 3. 4. Nebenwirkungen

Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse im CTCAE Grad 3/4 betrug 6,8% im Iptacopan- vs 9,1% im Placebo-Arm. Die Gesamtrate Therapie-bezogener unerwünschter Ereignisse in APPLY-PNH lag bei 77,3 vs 90,9%. Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse waren nicht zu verzeichnen.

### 4. 4. Bericht des G-BA

Der Bericht des IQWiG ist relativ kurz. Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgenommene Subgruppenbildung wird nicht akzeptiert.

## 5. Kombinationstherapie

Iptacopan wird als Monotherapie gegeben.

## 6. Diskussion

Die Einführung von Inhibitoren der proximalen Komplementkaskade hat zu einer signifikanten Verbesserung in der Therapie von Pat. mit PNH mit hämolytischer Anämie geführt. Auch Iptacopan führte zu

- Anstieg des Hämoglobingehaltes
- Reduktion des Transfusionsbedarfs
- einer geringen Rate an Durchbruchhämolysen, auch im Vergleich zu Pegcetacoplan
- Verbesserung der Lebensqualität

Im Kontext dieser frühen Nutzenbewertung sind insbesondere zwei Aspekte kritisch zu diskutieren bzw. bezüglich der praktischen Versorgung zu beachten:

### Subpopulationen

Der pharmazeutische Unternehmer bezieht sich bei der Bildung einer weiteren Subgruppe u.a. auf die Onkopedia-Empfehlungen zur PNH. Dort wird die biologische und klinische Relevanz des Auftretens oder des Fehlens extravasaler Hämolyse ausführlicher dargestellt.

In APPLY-PNH wurde nicht nach dem Faktor ‚extravasale Hämolyse‘ stratifiziert. Entsprechend ist die im Dossier vorgenommene Beschränkung der Auswertung auf Pat. ohne extravasale Hämolyse sehr interessant und im Einzelfall auch potenziell Therapie-steuern, formal ist diese Analyse aber als explorativ anzusehen.

### Endpunkte

Die in APPLY-PNH verwendeten Endpunkte sind patientenrelevant [10, 11]. Wir hatten dies ausführlich in unserer Stellungnahme zum ersten Verfahren der frühen Nutzenbewertung von Iptacopan dargestellt. Die Unterschiede zugunsten von Iptacopan sind auch in dieser Subgruppenanalyse statistisch hoch

signifikant. Der im ersten Verfahren vom G-BA kritisierte Beobachtungszeitraum bis Woche 24 ist jetzt auf fast ein Jahr erweitert. Der Effekt von Iptacopan ist nachhaltig.

Iptacopan ist eine hochwirksame und gut verträgliche Therapie bei PNH-Pat. mit hämolytischer Anämie. Bei Pat. mit guter Compliance ist Iptacopan zu einem der neuen Standards in der Therapie der PNH geworden.

## 7. Literatur

1. Schubert J et al.: Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie, Onkopedia, Juni 2023, Aktualisierung September 2024. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/paroxysmale-naechtlische-haemoglobinurie-pnh/@@guideline/html/index.html>
2. Späth-Schwalbe E, Schrezenmeier H, Heimpel SH: [Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Clinical experiences with 40 patients at one center over 25 years]. Dtsch Med Wochenschr 120:1027-1033, 1995. [PMID: 7628314](#)
3. Hillmen P, Lewis SM, Bessler M et al.: Natural history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. N Engl J Med 333:1253-1258, 1995. [PMID: 7566002](#)
4. Hillmen P, Hall C, Marsh JC et al.: Effect of eculizumab on hemolysis and transfusion requirements in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. N Engl J Med 350:552-559, 2004. [PMID: 14762182](#)
5. Röth A, Rottinghaus ST, Hill A et al.: Ravulizumab (ALXN1210) in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: results of 2 phase 1b/2 studies. Blood Adv 2:2176-2185, 2018. DOI: [10.1182/bloodadvances.2018020644](#)
6. Kulasekararaj AG, Hill A, Rottinghaus ST et al.: Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in C5-inhibitor-experienced adult patients with PNH: the 302 study. Blood 133:540-549, 2019. DOI: [10.1182/blood-2018-09-876805](#)
7. Versmold K, Alashkar F, Raiser C et al.: Long-term outcomes of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria treated with eculizumab in a real-world setting. Eur J Haematol 111:84-95, 2023. DOI: [10.1111/ejh.13970](#)
8. Risitano AM, Marotta S, Ricci P, 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 10:1157, 2019. DOI:[10.3389/fimmu.2019.01157](#)
9. Peffault de Latour R, Röth A, Kulasekararaj AG et al.: Oral Iptacopan Monotherapy in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. N Engl J Med 390:994-1008, 2024. DOI: [10.1056/NEJMoa2308695](#)
10. Schrezenmeier H, Muus P, Socie G et al.: Baseline characteristics and disease burden in patients in the International Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Registry. Haematologica 99:922-929, 2014.
11. Schrezenmeier H, Röth A, Araten DJ et al.: Baseline clinical characteristics and disease burden in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH): updated analysis from the International PNH Registry. Ann Hematol 99:1505-1514, 2020.

### Stellungnehmer

*Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann zusammen mit PD Dr. Jens Panse (Universitätsklinikum RWTH Aachen, Medizinische Klinik IV, Aachen), Prof. Dr. Alexander Röth (Universitätsklinikum Essen, Klinik für Hämatologie, Westdeutsches Tumorzentrum, Essen) und Prof. Dr. Jörg Schubert (Elblandklinikum Riesa, Innere Medizin II, Riesa) erarbeitet.*