

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) und

Anlage XIIa – Kombinationen von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Danicopan (Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie mit residualer hämolytischer Anämie, Zusatztherapie zu Ravulizumab oder Eculizumab)

Vom 22. November 2024

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 22. November 2024 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 15. August 2024 (BAnz AT 06.11.2024 B4) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

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

Danicopan

Beschluss vom: 22. November 2024

In Kraft getreten am: 22. November 2024

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 19. April 2024):

Voydeya wird angewendet als Zusatztherapie zu Ravulizumab oder Eculizumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die eine residuale hämolytische Anämie haben.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 22. November 2024):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

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

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

Erwachsene mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die eine residuale hämolytische Anämie haben

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Danicopan als Zusatztherapie zu Ravulizumab oder Eculizumab:

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

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Erwachsene mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die eine residuale hämolytische Anämie haben

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

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

Studie ALPHA:

- RCT der Phase III
- Danicopan (+ Eculizumab oder Ravulizumab) vs. Placebo (+ Eculizumab oder Ravulizumab)
- 12-wöchige randomisiert kontrollierte Periode

Mortalität

Endpunkt	Danicopan		Placebo		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
					Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Es traten keine Todesfälle auf.					

¹ Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 2. September 2024) und dem Amendement zur Dossierbewertung vom 29. Oktober 2024 sofern nicht anders indiziert.

Morbidität

Endpunkt	Danicopan			Placebo			Intervention vs. Kontrolle
	Baseline		Veränderung zu Woche 12	Baseline		Veränderung zu Woche 12	
	N	MW (SD)	LS mean (SE)	N	MW (SD)	LS mean (SE)	LS mean difference [95 %-KI] p-Wert Hedges g [95 %-KI]
Veränderung im Hämoglobinwert (g/dl) bis Woche 12 gegenüber Baseline (primärer Studienendpunkt, ergänzend dargestellt)²							
	57	7,67 (0,95)	2,90 (0,18)	28	7,90 (1,11)	0,78 (0,25)	2,12 (1,50; 2,74) < 0,0001 k. A.

Endpunkt	Danicopan		Placebo		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Transfusionsfreiheit von 12 Wochen (Woche 1–12) (ergänzend dargestellt)					
	57	45 (78,9)	29	8 (27,6)	k. A. < 0,0001 AD = 51,3 %
FACIT Fatigue					
Verbesserung um ≥ 15 % der Skalenspannweite					
	51	22 (38,6)	25	8 (27,6)	1,40 [0,74; 3,64] 0,35
Verschlechterung um ≥ 15 % der Skalenspannweite					
	51	0 (0)	25	3 (10,3)	0,00 [0,00; 0,76] 0,036 AD = 10,3 %
EQ-5D VAS - Allgemeiner Gesundheitszustand					

² Daten aus der Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers vom 23.09.2024

Endpunkt	Danicopan		Placebo		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Verbesserung um ≥ 15 % der Skalenspannweite					
	52	20 (35,1)	24	5 (17,2)	2,04 [0,90; 7,61] 0,13
Verschlechterung um ≥ 15 % der Skalenspannweite					
	52	0	24	3 (10,3)	0,00 [0,00; 0,76] 0,036 AD = 10,3 %

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Danicopan		Placebo		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
EORTC QLQ-C30					
Verbesserung um ≥ 15 % der Skalenspannweite					
Globaler Gesundheitsstatus	52	26 (45,6)	24	11 (37,9)	1,20 [0,71; 2,32] 0,65
Körperliche Funktion	52	24 (42,1)	24	5 (17,2)	2,44 [1,01; 7,62] 0,029 AD = 24,9 %
Rollenfunktion	52	28 (49,1)	23	8 (27,6)	1,78 [0,95; 5,54] 0,07
Emotionale Funktion	52	13 (22,8)	24	6 (20,7)	1,10 [0,48; 3,42] 1,00

Endpunkt	Danicopan		Placebo		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Kognitive Funktion	52	20 (35,1)	24	10 (34,5)	1,02 [0,55; 2,17] 1,00
Soziale Funktion	52	20 (35,1)	24	5 (17,2)	2,04 [0,90; 7,61] 0,13
Verschlechterung um ≥ 15 % der Skalenspannweite					
Globaler Gesundheitsstatus	52	4 (7,0)	24	5 (17,2)	0,41 [0,10; 1,63] 0,16
Körperliche Funktion	52	0	24	5 (17,2)	0,00 [0,00; 0,40] 0,0034 AD = 17,2 %
Rollenfunktion	52	7 (12,3)	23	9 (31,0)	0,40 [0,15; 1,01] 0,044 AD = 18,7 %
Emotionale Funktion	52	1 (1,8)	24	4 (13,8)	0,13 [0,01; 0,90] 0,042 AD = 12,0 %
Kognitive Funktion	52	6 (10,5)	24	7 (24,1)	0,44 [0,15; 1,36] 0,12
Soziale Funktion	52	3 (5,3)	24	5 (17,2)	0,31 [0,04; 1,34] 0,11

Nebenwirkungen

Endpunkt MedDRA-Systemorganklassen/ Preferred Terms/UE von besonderem Interesse	Danicopan		Placebo		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)	57	43 (75,4)	29	18 (62,1)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	57	3 (5,3)	29	2 (6,9)	0,76 [0,13; 7,61] 1,00
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)	57	10 (17,5)	29	4 (13,8)	1,27 [0,45; 7,56] 0,77
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen	57	3 (5,3)	29	1 (3,4)	1,53 [0,16; 39,19] 1,00
Schwere unerwünschte Ereignisse nach MedDRA (mit einer Inzidenz ≥ 5 % in einem Studienarm und statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen; SOC und PT)					
Keine signifikanten Unterschiede					
SUE nach MedDRA (mit einer Inzidenz ≥ 5 % in einem Studienarm und statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen; SOC und PT)					
Keine SUE ≥ 5 % aufgetreten					
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (mit statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen)					
Keine signifikanten Unterschiede					
^a Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied. Verwendete Abkürzungen: AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire-Core 30; EQ-5D = European Quality of Life-Five Domain Scale; FACIT = Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; k. A. = keine Angabe; KI = Konfidenzintervall; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; LS = Least square; MW= Mittelwert; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; SD =Standardabweichung; SE = Standardfehler; VAS = Visuelle Analogskala; vs. = versus					

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

Erwachsene mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die eine residuale hämolytische Anämie haben

ca. 70 bis 350 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Voydeya (Wirkstoff: Danicopan) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 17. Oktober 2024):

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

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die eine residuale hämolytische Anämie haben

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Danicopan als Zusatztherapie zu Eculizumab	
Danicopan	95 831,12 € - 127 740,63 €
Eculizumab	360 213,55 € - 480 284,74 €
Gesamt	456 044,67 € - 608 025,37 €
Danicopan als Zusatztherapie zu Ravulizumab	
Danicopan	95 831,12 € - 127 740,63 €
Ravulizumab	313 334,58 €
Gesamt	409 165,70 € - 441 075,21 €

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

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Eculizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	22,8 – 30,4	2 280 € - 3 040 €
Ravulizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	6,5	650 €

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

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

Erwachsene mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die eine residuale hämolytische Anämie haben

Folgende Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit Danicopan im Anwendungsgebiet des Beschlusses eingesetzt werden können, werden gem. § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V benannt (Wirkstoffe und Handelsnamen):

Ravulizumab (Ultomiris)

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

II. In die Anlage XIIa der AM-RL werden folgende Angaben in alphabetischer Reihenfolge eingefügt:

„Wirkstoff des bewerteten Arzneimittels

Danicopan

Beschluss gem. § 35a Absatz 3 SGB V vom

22. November 2024

Anwendungsgebiet des Beschlusses

Voydeya wird angewendet als Zusatztherapie zu Ravulizumab oder Eculizumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die eine residuale hämolytische Anämie haben.

Patientengruppe

Erwachsene mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die eine residuale hämolytische Anämie haben

Benennung der Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gem. § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V (Wirkstoffe und Handelsnamen²)

Ravulizumab (Ultomiris)

Geltungsdauer der Benennung (seit... bzw. von... bis)

Seit 22. November 2024

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

III. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 22. November 2024 in Kraft.

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

Berlin, den 22. November 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken