

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Danicopan (Voydeya<sup>®</sup>)*

Alexion Pharma Germany GmbH

## Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 28.05.2024

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>6</b>
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	11
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	20
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	23
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	25

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	9
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-8: Zusammenfassung der Ergebnisse mit zu Woche 12 und des Zusatznutzens für die Studie ALPHA zum Datenschnitt vom 31.03.2023.....	13
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	23
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	24

## Abbildungsverzeichnis

**Seite**

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AESI	UE von besonderem Interesse (Adverse Events of Special Interest)
ALT	Alanin-Aminotransferase
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein
COMP	Committee for Orphan Medicinal Products
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
EK	Europäische Kommission
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
EVH	Extravasale Hämolyse
FACIT	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy
FI	Fachinformation
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
Hb	Hämoglobin
ICD-10-GM-Code	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme – 10. Revision-German Modification-Code
IVH	Intravasale Hämolyse
KI	Konfidenzintervall
LDH	Lactatdehydrogenase
LS	Least square
LTE	Long-term Extension
N	Gesamtanzahl an Patientinnen und Patienten im Analyseset
n	Anteil an Patientinnen und Patienten im Analyseset
ODD	Orphan Drug Designation
P-gp	P-Glykoprotein
PNH	Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie
PT	Preferred Term

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
PZN	Pharmazentralnummer
RBC-Einheit	Red Blood Cell Einheit (Erythrozytenkonzentrat)
RCP	Randomisierte kontrollierte Phase
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RD	Risikodifferenz
SARS-CoV-2	Schweres-akutes-Atemwegssyndrom-Coronavirus Typ 2
SE	Standardfehler
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class
TP	Behandlungsphase (Treatment Period)
UE	Unerwünschte Ereignisse
VAS	Visuelle Analogskala (Visual Analogue Scale)
WPAI-ANS	Work Productivity and Activity Impairment – Anemic Symptoms
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

**1 Modul 1 – allgemeine Informationen**

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

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

---

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

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Alexion Pharma Germany GmbH
<b>Anschrift:</b>	Landsberger Straße 300 80687 München Deutschland

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Alexion Europe SAS
<b>Anschrift:</b>	103-105, Rue Anatole France 92300 Levallois-Perret France



## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	Danicopan
<b>Handelsname:</b>	Voydeya <sup>®</sup>
<b>ATC-Code:</b>	L04AJ09
<b>Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer</b>	45339
<b>Pharmazentralnummer (PZN)</b>	<b>19145936</b> 90 Filmtabletten à 50 mg (Flasche) & 90 Filmtabletten à 100 mg (Flasche) <b>19145942</b> 180 Filmtabletten à 100 mg (Flasche)
<b>ICD-10-GM-Code</b>	D59.5
<b>Alpha-ID</b>	I118135 Marchiafava-Micheli-Anämie I81931 Marchiafava-Micheli-Syndrom I1871 Nächtliche Hämoglobinurie I91808 Nächtliche paroxysmale Hämaturie I97388 Nächtliche paroxysmale Hämoglobinämie I1869 Nächtliche paroxysmale Hämoglobinurie I118016 PNH [Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie]

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>	<b>Kodierung im Dossier<sup>a</sup></b>
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 (siehe Abschnitt 5.1).	19.04.2024	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

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

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

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

#### 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit PNH, die eine residuale hämolytische Anämie haben	Nicht zutreffend <sup>c</sup>
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichungen zu markieren.  c: Danicopan ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, sodass der medizinische Nutzen und Zusatznutzen gemäß § 35a Abs. 1 Satz 3 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt. Eine Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist nicht notwendig.  G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PNH: Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie; SGB: Sozialgesetzbuch.</p>		

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

Der Wirkstoff Danicopan, Handelsname Voydeya<sup>®</sup>, ist zugelassen „als Zusatztherapie zu Ravulizumab oder Eculizumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die eine residuale hämolytische Anämie haben (siehe Abschnitt 5.1)“.

Seitens der Europäischen Kommission (EK) wurde Danicopan am 19.04.2024 zugelassen und mit Bestätigung der Orphan Drug Designation (ODD) seitens des Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) eingestuft. Infolgedessen gilt der medizinische Zusatznutzen von Danicopan nach § 35a Abs. 1 Satz 3 SGB V durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen bzw. Zusatznutzen müssen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) nicht vorgelegt werden.

## 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Danicopan als Zusatztherapie zu Ravulizumab oder Eculizumab zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit PNH, die eine residuale hämolytische Anämie aufgrund einer EVH haben, wird die zulassungsbegründende internationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase III-Studie ALPHA herangezogen, in welcher Danicopan als Zusatztherapie zu Ravulizumab oder Eculizumab (C5-Inhibitor) mit Placebo in Kombination mit einem C5-Inhibitor verglichen wird. Das Studiendesign besteht aus einer verblindeten 12-wöchigen Behandlungsphase (Treatment Period (TP)1), gefolgt von weiteren 12 Behandlungswochen (TP2), zu welchen alle Patientinnen und Patienten aus dem Placebo-Studienarm ebenfalls Danicopan erhielten. Anschließend waren zwei Long-term Extension (LTE) Phasen vorgesehen, welche beide ein Jahr andauern, wobei die zweite LTE-Phase optional war.

Die hier präsentierten Ergebnisse basieren auf dem Datenschnitt vom 31. März 2023, zu dem alle in die Studie randomisierten Patientinnen und Patienten die Behandlungswoche 24 erreicht hatten. Der Fokus der Bewertung des Zusatznutzens liegt in der Ergebnisdarstellung der randomisierten, verblindeten 12-wöchigen TP1. Ergänzend werden die Daten aus den unverblindeten Behandlungsphasen dargestellt, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Danicopan über 104 Wochen zu beurteilen und den Effekt bei Patientinnen und Patienten zu zeigen, die ab TP2 Danicopan anstelle von Placebo als Zusatztherapie erhalten.

Für randomisierte kontrollierte Studien (RCT) gilt nach Verfahrensordnung die Evidenzstufe Ib. Die Qualität der Studie und damit ihre Aussagekraft kann aufgrund des Studiendesigns und des niedrigen Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene für die zur Nutzenbewertung herangezogene TP1 als hoch eingeschätzt werden, d. h. die Studie besitzt eine hohe qualitative Ergebnissicherheit.

Folglich kann für alle Endpunkte ein „Hinweis“ abgeleitet werden.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Im nachfolgenden Abschnitt wird detailliert auf die Beschreibung des Zusatznutzens von Danicopan als Zusatztherapie basierend auf den Ergebnissen der Studie ALPHA eingegangen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden patientenrelevante Endpunkte der Dimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit herangezogen.

Danicopan ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, sodass der medizinische Nutzen und Zusatznutzen gemäß § 35a Abs. 1 Satz 3 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt.

*Geben Sie in Tabelle 1-7 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit PNH, die eine residuale hämolytische Anämie haben	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. PNH: Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie.		

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

### **Studie ALPHA**

In Tabelle 1-8 befinden sich zusammenfassend die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte bis Woche 12 und der daraus abgeleitete Zusatznutzen für Danicopan gegenüber Placebo, jeweils in Kombination mit einem C5-Inhibitor basierend auf der Studie ALPHA.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Zusammenfassung der Ergebnisse mit zu Woche 12 und des Zusatznutzens für die Studie ALPHA zum Datenschnitt vom 31.03.2023

ALPHA Dimension/Endpunkt	Danicopan + C5-Inhibitor	Placebo + C5-Inhibitor	Danicopan + C5-Inhibitor vs. Placebo + C5-Inhibitor	Ausmaß Zusatznutzen	
	LS-Mean (SE) [95 %-KI]	LS-Mean (SE) [95 %-KI]	$\Delta$ LS-Mean (SE) [95 %-KI]; p-Wert Hedges' g [95 %-KI]		
<b>Mortalität</b>					
Gesamtmortalität	Es traten keine Todesfälle auf.			<b>Kein Zusatznutzen</b>	
<b>Morbidität</b>					
<i>Hämoglobinwert-assoziierte Endpunkte</i>					
Veränderung des Hämoglobinwertes in g/l	28,14 (1,96) [24,22; 32,06]	4,13 (3,09) [-2,03; 10,28]	24,02 (3,64) [16,75; 31,29]; p < 0,0001 1,41 [0,90; 2,01]	<b>Beträchtlicher Zusatznutzen</b>	
Anstieg des Hämoglobin- wertes von $\geq 2$ g/dl bei gleichzeitigem Fehlen von Transfusionen	<b>n/N (%)</b> 31/57 (54,4)	<b>n/N (%)</b> 0/26 (0,0)	<b>RD [95 %-KI]; p-Wert</b> 0,47 [0,32; 0,62]; p < 0,0001		
Hämoglobin- Normalisierung	<b>n/N (%)</b> 15/57 (26,3)	<b>n/N (%)</b> 0/26 (0,0)	<b>RD [95 %-KI]; p-Wert</b> 0,18 [0,02; 0,35]; p = 0,0032		
<i>Transfusionsvermeidung und -bedarf</i>					
Transfusionsvermeidung	<b>n/N (%)</b> 45/57 (78,9)	<b>n/N (%)</b> 8/26 (30,8)	<b>RD [95 %-KI]; p-Wert</b> 0,46 [0,29; 0,64]; p < 0,0001		
Anzahl transfundierter RBC-Einheiten	-1,40 (0,21) [-1,83; -0,98]	-0,08 (0,32) [-0,71; 0,55]	-1,32 (0,38) [-2,08; -0,57]; p = 0,0008 -0,78 [-1,28; -0,31]		
Anzahl Transfusions- ereignisse	-0,89 (0,14) [-1,17; -0,62]	-0,12 (0,20) [-0,53; 0,28]	-0,77 (0,25) [-1,26; -0,28]; p = 0,0024 -0,66 [-1,16; -0,20]		
<i>Veränderung des LDH-Wertes</i>					
Für den Endpunkt „Veränderung des LDH-Wertes“ ergab sich hinsichtlich der Veränderung zu Woche 12 gegenüber Baseline eine deutlichere Reduktion unter Danicopan als Zusatztherapie gegenüber der alleinigen Therapie mit einem C5-Inhibitor, der Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant.					
<i>Absolute Retikulozytenzahl</i> in 10 <sup>9</sup> /l	-93,1 (8,2) [-109,4; -76,8]	-3,4 (12,1) [-27,6; 20,7]	-89,6 (14,5) [-118,5; -60,8]; p < 0,0001 -0,91 [-1,49; -0,40]		
<i>FACIT-Fatigue-Skala</i> (Punkte)	8,00 (0,917) [6,18; 9,83]	2,29 (1,321) [-0,34; 4,93]	5,71 (1,581) [2,56; 8,86]; p = 0,0006 0,76 [0,28; 1,28]		

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>ALPHA</b>	<b>Danicopan + C5-Inhibitor</b>	<b>Placebo + C5-Inhibitor</b>	<b>Danicopan + C5-Inhibitor vs. Placebo + C5-Inhibitor</b>	<b>Ausmaß Zusatznutzen</b>
<b>Dimension/Endpunkt</b>	<b>LS-Mean (SE) [95 %-KI]</b>	<b>LS-Mean (SE) [95 %-KI]</b>	<b>ΔLS-Mean (SE) [95 %-KI]; p-Wert Hedges' g [95 %-KI]</b>	
<b>Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 (Punkte)</b>				
Fatigue	-15,7 (2,8) [-21,3; -10,1]	-0,8 (4,2) [-9,2; 7,5]	-14,9 (5,0) [-24,8; -5,0]; p = 0,0038 -0,84 [-1,37; -0,36]	<b>Beträchtlicher Zusatznutzen</b>
Dyspnoe	-18,8 (3,1) [-25,0; -12,6]	-4,7 (4,6) [-13,9; 4,5]	-14,1 (5,5) [-25,0; -3,2]; p = 0,0119 -0,56 [-1,07; -0,08]	
Schlaflosigkeit	-8,6 (3,2) [-14,9; -2,3]	3,3 (4,7) [-6,1; 12,6]	-11,9 (5,5) [-22,9; -0,9]; p = 0,0351 -0,50 [-1,01; -0,03]	
Obstipation	-1,9 (2,8) [-7,5; 3,6]	8,0 (4,2) [-0,3; 16,3]	-10,0 (4,9) [-19,8; -0,2]; p = 0,0462 -0,28 [-0,78; 0,20]	
Für die Symptome „Übelkeit und Erbrechen“, „Schmerz“, „Appetitverlust“, „Diarrhö“ und „Finanzielle Schwierigkeiten“ ergaben sich hinsichtlich der Veränderung zu Woche 12 gegenüber Baseline keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.				
<b>Allgemeiner Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS (Punkte)</b>				
Für den Endpunkt „Allgemeiner Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS“ ergab sich hinsichtlich der Veränderung zu Woche 12 gegenüber Baseline eine stetige Verbesserung unter Danicopan, der jedoch keine statistische Signifikanz erreichte.				
<b>WPAI:ANS (Punkte)</b>	-1,79 (0,34) [-2,48; -1,11]	-0,40 (0,50) [-1,40; 0,59]	-1,39 (0,60) [-2,59; -0,19]; p = 0,0238 -0,69 [-1,22; -0,21]	
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>				
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 (Punkte)</b>				
Körperliche Funktion	10,6 (1,8) [7,0; 14,2]	-2,2 (2,8) [-7,7; 3,3]	12,8 (3,3) [6,3; 19,3]; p = 0,0002 1,10 [0,62; 1,65]	<b>Beträchtlicher Zusatznutzen</b>
Emotionale Funktion	7,5 (1,9) [3,7; 11,3]	-1,2 (2,8) [-6,9; 4,4]	8,7 (3,3) [2,1; 15,4]; p = 0,0108 0,63 [0,15; 1,15]	
Soziale Funktion	10,2 (2,6) [5,0; 15,5]	-5,3 (4,0) [-13,1; 2,6]	15,5 (4,7) [6,2; 24,8]; p = 0,0014 0,77 [0,29; 1,29]	
Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität-bezogenen Skalen „Globaler Gesundheitsstatus“, „Rollenfunktion“ und „Kognitive Funktion“ ergaben sich hinsichtlich der Veränderung zu Woche 12 gegenüber Baseline keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.				

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>ALPHA</b>	<b>Danicopan + C5-Inhibitor</b>	<b>Placebo + C5-Inhibitor</b>	<b>Danicopan + C5-Inhibitor vs. Placebo + C5-Inhibitor</b>	<b>Ausmaß Zusatznutzen</b>
<b>Dimension/Endpunkt</b>	<b>LS-Mean (SE) [95 %-KI]</b>	<b>LS-Mean (SE) [95 %-KI]</b>	<b>ΔLS-Mean (SE) [95 %-KI]; p-Wert Hedges' g [95 %-KI]</b>	
<b>Sicherheit</b>				
Für die Endpunkte „jegliche UE“, „nicht schwere UE“, „schwere UE“, „schwerwiegende UE“ sowie Therapieabbrüche aufgrund von UE ergaben sich zu Woche 12 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.				<b>Kein Zusatznutzen</b>
<b>Jegliche UE nach SOC und PT (bei ≥ 10 % der Patientinnen und Patienten)</b>				
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: <i>Anämie</i>	n/N (%) 1/57 (1,8)	n/N (%) 4/29 (13,8)	<b>RR [95 %-KI]; p-Wert</b> 0,13 [0,01; 0,90]; p = 0,0423	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: <i>Asthenie</i>	n/N (%) 0/57 (0,0)	n/N (%) 4/29 (13,8)	<b>RR [95 %-KI]; p-Wert</b> 0,00 [0,00; 0,52]; p = 0,0112	
Hinsichtlich des unerwünschten Ereignisses von besonderem Interesse „Meningokokken-Infektionen“ trat bis zu Woche 12 in keinem der Behandlungsarme ein Ereignis auf. Für das unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse „Leberenzyme erhöht“ ergab sich zu Woche 12 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.				
<b>Zusatznutzen insgesamt: Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen</b>				
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; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; LS: Least square; N: Gesamtanzahl an Patientinnen und Patienten im Analyseset; n: Anteil an Patientinnen und Patienten im Analyseset; PT: Preferred Term; RBC-Einheit: Red Blood Cell Einheit (Erythrozytenkonzentrat); RD: Risikodifferenz; SE: Standardfehler; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala; WPAI:ANS: Work Productivity and Activity Impairment: Anemic Symptoms.				

**Mortalität: Kein Zusatznutzen**

- Keine aufgetretenen Todesfälle

**Morbidität: Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**

Hinsichtlich der Morbidität konnten unter der Zusatztherapie mit Danicopan gegenüber der alleinigen Therapie mit einem C5-Inhibitor folgende patientenrelevante Vorteile erzielt werden:

***Hämoglobinwert-assoziierte Endpunkte: statistisch signifikante Verbesserung und damit auch der residualen hämolytischen Anämie aufgrund der klinisch signifikanten EVH***

Ein Hb-Wert unterhalb des Normbereichs ist ein charakteristisches Merkmal der Patientinnen und Patienten mit einer PNH. Die Behandlung mit C5-Inhibitoren zielen auf die Verhinderung der intravasalen Hämolyse (IVH) ab. Im Verlauf der Behandlung mit C5-Inhibitoren kann es zu niedrigen Hb-Werten durch den Mechanismus der EVH bei einigen Patientinnen und Patienten kommen. Die schnelle Erhöhung des Hb-Wertes durch Danicopan ist aufgrund EVH-assoziiierter Symptome (unter anderem Atemnot, Fatigue, Herzversagen, Depression, starke



---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Einschränkungen kognitiver funktionenverminderter Leistungsfähigkeit) von entscheidender klinischer Bedeutung:

- Statistisch signifikante und klinisch relevante Erhöhung des Hb-Wertes, welcher über die gesamte Behandlungsdauer stabil blieb.
- Rascher Wirkeintritt sowohl unter der Behandlung mit Danicopan (Woche 1) als auch beim Wechsel von Placebo zu Danicopan ab Woche 13.
- Statistisch signifikant höherer Anteil des klinisch relevanten Anstiegs des Hb-Wertes um mehr als 2 g/dl bei gleichzeitiger Transfusionsfreiheit (54,4 % vs. 0 %).
- Statistisch signifikant höherer Anteil an Hämoglobin-Normalisierung (26,3 % vs. 0 %).
- Nachhaltige und über die Behandlungsdauer stabile Wirkung von Danicopan.

***Transfusionsvermeidung und -bedarf***

Bislang waren ein Teil der Patientinnen und Patienten unter Therapie mit C5-Inhibitoren u. a. aufgrund der mangelnden Kontrolle der EVH weiterhin auf Erythrozyten-Transfusionen angewiesen, welche jedoch mit schwerwiegenden unerwünschten Nebenwirkungen verbunden sind. Insbesondere in der Studie ALPHA wiesen die Patientinnen und Patienten zu Beginn einen hohen Transfusionsbedarf auf, der mit Danicopan bedeutend reduziert werden konnte:

- Statistisch signifikant höherer Anteil mit Transfusionsfreiheit (78,9 % vs. 30,8 %).
- Statistisch signifikante und klinisch relevante Reduktion der Anzahl an transfundierten Erythrozyteneinheiten und Transfusionsereignisse.
- Nach Wechsel zu Danicopan ebenfalls deutliche Reduktion der Anzahl an transfundierten Erythrozyteneinheiten und Transfusionsereignisse im Vergleichsarm.

***Veränderung des LDH-Wertes: Komplette Kontrolle der IVH durch weitere Stabilisierung des LDH-Wertes***

Die LDH hat eine wichtige klinische Bedeutung im vorliegenden Kontext und dient der Erfassung und Klassifikation des Schweregrades der hämolytischen Aktivität, da viele krankheitsspezifische Symptome und Risiken der PNH direkt aus der Hämolyse resultieren und somit entsprechende Manifestationen mit erhöhten LDH-Werten korrelieren.

- Deutlichere Reduktion des LDH-Wertes.
- Rasche Senkung mit Stabilisierung des Wertes im Anschluss, deutlich unter dem Baseline-Wert.
- Das Zusatztherapiekonzept von Danicopan (Kontrolle der klinisch signifikanten EVH) zu einem C5-Inhibitor (Kontrolle der IVH) konnte mittels des LDH-Wertes im Verlauf nachgewiesen werden.

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier*****Veränderung der absoluten Retikulozytenzahl***

Bei Patientinnen und Patienten mit klinisch relevanter EVH bleibt unter C5-Inhibitor-Behandlung eine erhöhte Retikulozytenzahl bestehen. Ein gutes Ansprechen wird durch Normalisierung des Hb- und Senkung des LDH-Wertes und der Retikulozytenzahl erreicht.

- Statistisch signifikante, klinisch relevante Reduktion der absoluten Retikulozytenzahl.
- Rascher Wirkeintritt (bereits nach Woche 1 und auch bei Therapiewechsel), nachhaltiger Effekt von Danicopan.
- Danicopan als Zusatztherapie zu Ravulizumab oder Eculizumab wirkt somit sowohl auf die IVH als auch auf die EVH.

***Verbesserung des Fatigue-Scores anhand der FACIT-Fatigue-Skala***

Assoziierte Symptome eines niedrigen Hb-Wertes sind unter anderem Atemnot, Fatigue, Herzversagen, Depression, starke Einschränkungen kognitiver Funktionen mit einer erheblichen Beeinträchtigung der Lebensqualität.

- Statistisch signifikante und klinisch relevante Linderung der Fatigue und damit der Krankheitslast.
- Rascher Wirkeintritt (bereits ab Woche 2), auch bei Patientinnen und Patienten aus dem Vergleichsarm nach Wechsel von Placebo auf Danicopan.
- Langfristige und nachhaltige Wirksamkeit von Danicopan.

***Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30***

Die für die PNH charakteristischen Symptome wie Anämie, Dyspnoe und Fatigue können für die Patientinnen und Patienten sehr belastend sein und beeinträchtigen die Lebensqualität. Die Erhaltung des guten Gesundheitszustandes und die Verringerung der Symptomatik sind infolge wichtige Therapieziele.

- Statistisch signifikante und langfristige Verringerung der Symptome Fatigue, Dyspnoe, Schlaflosigkeit und Obstipation.
- Rasche Verringerung insbesondere bei Fatigue mit klinischer Relevanz und Dyspnoe.

***EQ-5D VAS***

Die Patientinnen und Patienten werden durch Komplikationen des Krankheitsverlaufs stark in ihren Fähigkeiten, wie normalen Alltagsaktivitäten nachzugehen, eingeschränkt. Bei allgemein besserem Gesundheitszustand nehmen erforderliche Therapiemaßnahmen ab sowie Alltagsaktivitäten zu.

- Nachhaltige Verbesserung des Gesundheitszustands unter Danicopan.

***WPAI-ANS: Frage 6 Stärke der Auswirkung der Anämiesymptome auf normale tägliche Aktivitäten (ausgenommen Berufstätigkeit)***

Es wird von erheblichen Einschränkungen im Alltag aufgrund von Anämiesymptomen berichtet, die sich negativ auf die Lebensqualität auswirken. Die Erfassung des Aktivitätsniveaus ist wichtig, um ein umfassendes Gesamtbild ihres Gesundheitszustandes zu erhalten.

- Statistisch signifikante und klinisch relevante Verringerung der Beeinträchtigung im Alltag durch Anämiesymptome, nachhaltiger Effekt.
- Rasche, signifikante Verbesserung bereits ab Woche 8.

**Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen*****Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30***

- Statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserung der Skalen „Körperliche Funktion“ (bereits ab Woche 2), „Soziale Funktion“ und „Emotionale Funktion“.
- Langfristiger und nachhaltiger positiver Effekt auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität.

**Sicherheit: Kein Zusatznutzen*****Unerwünschte Ereignisse***

- Trotz der zusätzlichen Gabe von Danicopan zu einem C5-Inhibitor konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede festgestellt werden.
- Danicopan zeigt ein gut verträgliches Nebenwirkungsprofil.
- Die meisten der aufgetretenen UE waren in ihrer Ausprägung mild bis moderat.
- Nur sehr wenige Therapieabbrecher, auch hier bestand kein signifikanter Unterschied zum Vergleichsarm.
- Das UE von besonderem Interesse (AESI) „Meningokokken-Infektionen“ trat nicht auf, kein Unterschied bezüglich des AESI „Leberenzyme erhöht“.
- Es ist kein relevantes Ereignis einer Durchbruchhämolyse durch die Behandlung mit Danicopan aufgetreten.
- Die positiven Wirksamkeitseffekte von Danicopan zeigten sich ebenfalls im Sicherheitsprofil durch das signifikant seltenere Auftreten der PT „Anämie“ und „Asthenie“.

***Hospitalisierung***

- Notaufnahmebesuche und Krankenhausaufenthalte, die vor Studienbeginn dokumentiert wurden, konnten deutlich reduziert werden.

**Subgruppen**

Insgesamt kann nicht von einer relevanten Effektmodifikation durch die untersuchten Subgruppenmerkmale ausgegangen werden. Eine separate Betrachtung einzelner Subgruppen ist daher nicht sinnvoll.

**Gesamtfazit:**

Bei der PNH handelt es sich um eine sehr seltene und potentiell lebensbedrohliche Erkrankung, welche durch eine intravasale Hämolyse, eine Thrombophilie mit der Neigung zu Thrombosen und teilweise eine lebenslange Abhängigkeit von Transfusionen charakterisiert ist. Ein kleiner Anteil der Patientinnen und Patienten mit PNH leidet trotz Behandlung mit C5-Inhibitoren unter einer symptomatischen, residualen hämolytischen Anämie, basierend auf einer EVH. Danicopan ist der einzige proximale Komplement-Inhibitor, der als orale Zusatztherapie zu einer bestehenden C5-Inhibition, die auf die terminale Komplement-Inhibition abzielt, entwickelt wurde. Als gut verträgliche Zusatztherapie zu Ravulizumab oder Eculizumab wurden unter Danicopan krankheitsassoziierte Symptome und die Krankheitslast signifikant verringert, die Transfusionsfreiheit klinisch relevant erhöht und damit die Lebensqualität deutlich verbessert. Danicopan deckt somit den hohen therapeutischen Bedarf in diesem sehr kleinen, definierten Anwendungsgebiet. Basierend auf diesen Ergebnissen der **Zulassungsstudie ALPHA** ergibt sich ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Danicopan als Zusatztherapie zu Ravulizumab oder Eculizumab (C5-Inhibitor) zur Behandlung eines seltenen Leidens gegenüber Placebo in Kombination mit einem C5-Inhibitor.

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

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

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

Die Zielpopulation von Danicopan, als Zusatztherapie zu Ravulizumab oder Eculizumab zur Behandlung eines seltenen Leidens, umfasst alle erwachsenen Patientinnen und Patienten mit PNH, die eine residuale hämolytische Anämie aufgrund einer klinisch relevanten EVH haben.

Die PNH ist eine sehr seltene und potenziell lebensbedrohliche Erkrankung, die durch fehlende Komplementinhibitoren auf der Zellmembran aller Blutzellen, wie Erythrozyten und Leukozyten, gekennzeichnet ist. Dadurch sind diese Zellen schutzlos dem Angriff des Komplementsystems ausgesetzt und es kommt zu einer chronischen Hämolyse, der Zerstörung von Erythrozyten. Die dadurch bedingte klinische Präsentation ist gekennzeichnet durch eine Trias aus einer hämolytischen Anämie, Thrombophilie und Zytopenie und führt unbehandelt zu einer signifikant erhöhten Morbidität und Mortalität.

Die derzeitige Standardtherapie für symptomatische Patientinnen und Patienten mit PNH ist die Behandlung mit einem C5-Inhibitor (Eculizumab oder Ravulizumab). Die Behandlung mit Eculizumab oder mit Ravulizumab ermöglicht eine dauerhafte Kontrolle der IVH, die bei einem Großteil der Patientinnen und Patienten zu einer Hb-Stabilisierung und zur Transfusionsfreiheit führt. Eine Behandlung mit einem C5-Inhibitor führt zu einer deutlichen Reduktion der Krankheitslast und verringert das Risiko krankheitsspezifischer Komplikationen der PNH. Bei einem kleinen Teil der mit C5-Inhibitor behandelten Patientinnen und Patienten tritt eine residuale hämolytische Anämie auf, die auf einer klinisch relevanten EVH beruht. Diese Patientinnen und Patienten leiden trotz Behandlung mit C5-Inhibitoren unter einer symptomatischen, residualen hämolytischen Anämie und Fatigue, teils mit Transfusionsbedarf, was eine enorme Belastung für die Patientinnen und Patienten darstellt. Unbehandelt können diese Symptome zu einer erheblichen Beeinträchtigung der Selbständigkeit und der physischen Aktivität der betroffenen Patientinnen und Patienten führen.

Die klinisch signifikante EVH, und damit die Persistenz der symptomatischen Anämie, ist keine kausale Folge der Therapie mit C5-Inhibitoren, sondern eine der weitreichenden Folgen der Dysregulation des Komplementsystems. Die Krankheitslast ist aufgrund der residualen hämolytischen Anämie deutlich höher als bei PNH-Patientinnen und Patienten ohne EVH.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)*

Die Behandlung mit C5-Inhibitoren führt zu einer effektiven Kontrolle der IVH und der Reduktion pharmakokinetisch-bedingter Durchbruchhämolysen. Da die Therapie nicht auf den proximalen Teil des Komplementsystems abzielt, leidet ein kleiner Teil der Patientinnen und Patienten unter einer residualen hämolytischen Anämie basierend auf einer EVH und den damit verbundenen Symptomen, die eine erhebliche Belastung darstellen. Die chronische Hämolyse und die daraus resultierenden Symptome werden weder verhindert noch beeinflusst. Zudem sind teils notwendige Transfusionen mit erheblichen Risiken verbunden.

Derzeit ist der C3-Inhibitor Pegcetacoplan die einzige Therapieoption für mit C5-Inhibitoren behandelte PNH-Patientinnen und Patienten und residualer hämolytischer Anämie aufgrund einer EVH. Die dauerhafte Kontrolle der IVH mit Pegcetacoplan erwies sich jedoch als suboptimal und es besteht aufgrund des Wirkmechanismus eine deutlich höhere Gefahr des Auftretens von schwerwiegenderen, teils lebensbedrohlichen Durchbruchhämolysen. Zudem traten in der Zulassungsstudie vermehrt Injektions-bedingte Nebenwirkungen auf.

Daher besteht weiterhin ein erheblicher therapeutischer Bedarf an einer Therapie, die eine patientenindividuelle, zuverlässige proximale und terminale Komplementinhibition bietet und vor einer potenziell lebensbedrohlichen Durchbruchhämolysen schützt und PNH-assoziierte Symptome reduziert.

Danicopan ist der einzige proximale Komplement-Inhibitor, der als Zusatztherapie zu einer bestehenden C5-Inhibition entwickelt wurde und als orale Gabe indiziert ist. Als gut verträgliche Zusatztherapie zu Ravulizumab oder Eculizumab können die IVH und EVH ohne Risiko einer schweren Durchbruchhämolyse effektiv behandelt werden. Danicopan deckt den hohen therapeutischen Bedarf im Anwendungsgebiet durch eine rasche und langfristige signifikante Erhöhung des Hb-Wertes, eine Verbesserung der weiteren Hb-assoziierten Endpunkte, eine Erhöhung der Transfusionsfreiheit, eine Reduktion der absoluten Retikulozytenzahl und des LDH-Wertes gemäß der Zulassungsstudie ALPHA. Weiterhin konnte eine schnelle, signifikante Verbesserung der Symptomatik (Fatigue, Dyspnoe, Obstipation, Schlaflosigkeit), eine Verbesserung des Gesundheitszustandes und der Lebensqualität sowie eine signifikante Reduktion der Beeinträchtigung im Alltag durch Anämiesymptome erreicht werden. Bei einem gut verträglichen Nebenwirkungsprofil zeigte sich die verbesserte Wirksamkeit durch das seltenere Auftreten von Anämie und Asthenie.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit PNH, die eine residuale hämolytische Anämie haben	19–149
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. PNH: Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit PNH, die eine residuale hämolytische Anämie haben	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit PNH, die eine residuale hämolytische Anämie haben	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen	19–149
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. PNH: Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie.				

### 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

*Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)*

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit PNH, die eine residuale hämolytische Anämie haben	<u>Danicopan + Ravulizumab:</u> 427.484,26 € – 459.393,77 €
		<u>Danicopan + Eculizumab:</u> 458.324,67 € – 611.065,37 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. PNH: Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie.		

*Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)*



## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit PNH, die eine residuale hämolytische Anämie haben	Nicht zutreffend <sup>b</sup>	–	–

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: Danicopan ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, sodass der medizinische Nutzen und Zusatznutzen gemäß § 35a Abs. 1 Satz 3 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt. Eine Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist nicht notwendig.

PNH: Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie; SGB: Sozialgesetzbuch.

## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

### Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung muss von einer Ärztin / einem Arzt eingeleitet werden, der Erfahrung in der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Bluterkrankungen hat.

#### *Dosierung*

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 150 mg dreimal täglich oral im Abstand von jeweils etwa 8 Stunden ( $\pm 2$  Stunden). Die Dosis kann, je nach klinischem Ansprechen, nach mindestens 4 Wochen Behandlung auf 200 mg dreimal täglich erhöht werden.

#### *Versäumte Dosen*

Wenn eine Dosis vergessen wurde, ist den Patientinnen und Patienten zu raten, die Dosis einzunehmen, sobald sie sich daran erinnern, es sei denn, es ist beinahe Zeit für die Einnahme der nächsten Dosis. In diesem Fall soll die versäumte Dosis ausgelassen und das Arzneimittel anschließend zum nächsten regulären Zeitpunkt eingenommen werden. Die Patientinnen und Patienten sind anzuweisen, nicht 2 Dosen oder mehr auf einmal einzunehmen.

#### *Absetzen der Behandlung*

Aufgrund der Möglichkeit von Alanin-Aminotransferase (ALT)-Anstiegen nach dem Absetzen der Behandlung soll die Dosis über einen Zeitraum von 6 Tagen schrittweise wie folgt reduziert werden, bis die Behandlung vollständig beendet ist:

- 100 mg-Einnahmeschema: 100 mg zweimal täglich für 3 Tage, gefolgt von 100 mg einmal täglich für 3 Tage.
- 150 mg-Einnahmeschema: 100 mg dreimal täglich für 3 Tage, gefolgt von 50 mg dreimal täglich für 3 Tage.
- 200 mg-Einnahmeschema: 100 mg dreimal täglich für 3 Tage, gefolgt von 100 mg zweimal täglich für 3 Tage.

### ***Besondere Patientengruppen***

#### *Ältere Patienten*

Bei älteren Patientinnen und Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich. Allerdings sind die Erfahrungen mit Danicopan bei Patientinnen und Patienten  $\geq 65$  Jahren begrenzt.

#### *Nierenfunktionsstörung*

Bei Patientinnen und Patienten mit leichter (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR)  $\geq 60$  bis  $< 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) oder mäßiger (eGFR  $\geq 30$  bis  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patientinnen und Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) beträgt die empfohlene Anfangsdosis 100 mg dreimal täglich oral im Abstand von jeweils etwa 8 Stunden ( $\pm 2$  Stunden). Die Dosis kann, je nach klinischem Ansprechen, nach mindestens 4 Wochen Behandlung auf 150 mg dreimal täglich erhöht werden.

#### *Leberfunktionsstörung*

Bei Patientinnen und Patienten mit leichter (Child-Pugh-Klasse A) bis mäßiger (Child-Pugh-Klasse B) Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Es wurden keine Studien bei Patientinnen und Patienten mit schwerer (Child-Pugh-Klasse C) Leberfunktionsstörung durchgeführt, daher wird Danicopan für diese Patientengruppe nicht empfohlen.

#### ***Kinder und Jugendliche***

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Danicopan bei Kindern unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

#### ***Art der Anwendung***

Orale Anwendung. Die Tabletten sollen zu einer Mahlzeit (oder Zwischenmahlzeit) eingenommen werden.

#### **Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in der Fachinformation (FI) genannten sonstigen Bestandteile.
- Patientinnen und Patienten mit nicht abgeklungener *Neisseria-meningitidis*-Infektion zu Behandlungsbeginn.
- Patientinnen und Patienten, die aktuell nicht gegen *Neisseria meningitidis* geimpft sind, es sei denn, sie erhalten bis 2 Wochen nach der Impfung eine prophylaktische Behandlung mit geeigneten Antibiotika.

**Weitere Informationen**

Danicopan darf nicht als Monotherapie angewendet werden, da die Wirksamkeit nicht erwiesen ist. Es darf nur als Zusatztherapie zu Ravulizumab oder Eculizumab verordnet werden.

Patientinnen und Patienten, die eine Therapie mit Komplement-Inhibitoren erhalten, können eine erhöhte Anfälligkeit für Meningokokken-Infektionen (*Neisseria meningitidis*) haben.

Bei Patientinnen und Patienten mit aktiven systemischen Infektionen ist Danicopan mit Vorsicht anzuwenden. Darüber hinaus bestehen in der FI weitere Hinweise für Patientinnen und Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung, niedrigem Körpergewicht (< 60 kg) und bei Anstieg der Leberenzyme.

Bei Absetzen der Behandlung ist eine schrittweise Dosisreduktion über 6 Tage erforderlich. Es ist bei der gleichzeitigen Gabe von bestimmten P-Glykoprotein (P-gp)- und Breast Cancer Resistance Protein (BCRP)-Substraten Vorsicht geboten.