

Danicopan (paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie)

Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is written in white capital letters on a dark blue segment that spans across the middle of the bar.

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: G24-12

Version: 1.0

Stand: 28.08.2024

IQWiG-Berichte – Nr. 1845

DOI: 10.60584/G24-12

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Danicopan (paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

30.05.2024

Interne Projektnummer

G24-12

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/G24-12>

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Danicopan (paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie); Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/G24-12>.

Schlagwörter

Danicopan, Hämoglobinurie – Paroxysmale, Medizinische Versorgungskosten, Epidemiologie

Keywords

Danicopan, Hemoglobinuria – Paroxysmal, Health Care Costs, Epidemiology

Medizinisch-fachliche Beratung

- Jochem Potenberg, Ev. Waldkrankenhaus, Berlin

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Mandy Kromp
- Stefan Kobza
- Christopher Kunigkeit
- Sarah Mostardt

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis.....	vi
1 Hintergrund.....	1
1.1 Anwendungsgebiet.....	1
1.2 Verlauf des Projekts.....	1
1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs	2
2 Nutzenbewertung und Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	3
3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	4
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2).....	4
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	4
3.1.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	4
3.1.2.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	4
3.1.2.2 Bewertung des Vorgehens des pU.....	6
3.1.2.3 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten	8
3.1.2.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	9
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)....	9
3.2.1 Behandlungsdauer.....	9
3.2.2 Verbrauch	9
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels	10
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	10
3.2.5 Jahrestherapiekosten	10
3.2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung.....	12
3.2.7 Versorgungsanteile.....	13
4 Literatur	14
Anhang A Offenlegung von Beziehungen der externen Sachverständigen	17

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	5
Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	9
Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	12

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
DSP	Disease Specific Programme
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EVH	extravasale Hämolyse
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
Hb	Hämoglobin
ICD-10-GM	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10, German Modification (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
PNH	paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SGB	Sozialgesetzbuch

1 Hintergrund

1.1 Anwendungsgebiet

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

1.2 Verlauf des Projekts

Danicopan ist ein sogenanntes Orphan Drug, also ein Arzneimittel, das zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen¹ ist. Für Orphan Drugs gilt nach § 35a Abs. 1 Satz 11 Sozialgesetzbuch (SGB) V der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt.

Daher beauftragte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU) allein im Hinblick auf die Angaben

- zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) und
- zu den Kosten der Therapie für die GKV

zu bewerten. Das Dossier wurde dem IQWiG am 30.05.2024 übermittelt.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen. Alle Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt,

¹ nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16.12.1999 über Arzneimittel für seltene Leiden

der ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung von Orphan Drugs. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) und der Bewertung des Ausmaßes des gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens durch den G-BA auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden ggf. die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier (Module 1 bis 4) des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

2 Nutzenbewertung und Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet. Ggf. werden vom G-BA außerdem Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung adressiert. Aus diesen Gründen sind die Bewertung des Zusatznutzens und Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung nicht Gegenstand dieses Berichts.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH) stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Gemäß der Fachinformation wird Danicopan als Zusatztherapie zu Ravulizumab oder Eculizumab zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit PNH, die eine residuale hämolytische Anämie haben, angewendet [1]. Der pU gibt zusätzlich an, dass die residuale hämolytische Anämie durch eine klinisch relevante extravasale Hämolyse (EVH) bedingt sein soll. Dies ist nachvollziehbar, da für das Anwendungsgebiet in der Fachinformation auf den dortigen Abschnitt 5.1 verwiesen wird und dort die Studie ALXN2040-PNH-301 beschrieben wird, in der die EVH durch das Vorliegen einer Anämie (Hämoglobin [Hb] $\leq 9,5$ g/dl [5,9 mmol/l]) mit einer absoluten Retikulozytenzahl von $\geq 120 \times 10^9/l$ mit oder ohne Unterstützung durch Transfusionen definiert wurde [1].

3.1.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

3.1.2.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation über mehrere Schritte, die in Tabelle 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.

Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt	Vorgehen des pU	Anteil [%] ^a	Ergebnis (Patientenzahl) ^b
Ausgangsbasis	Erwachsene mit PNH in der GKV, die eine Hämolyse zusammen mit 1 oder mehreren klinischen Symptomen als Hinweis auf eine hohe Krankheitsaktivität aufweisen oder die klinisch stabil sind, nachdem sie mindestens während der vergangenen 6 Monate mit Eculizumab behandelt wurden	-	260–700
1	Hochrechnung von der GKV auf die Gesamtbevölkerung	Faktor 1,15 ^c	299–804
2	Patientinnen und Patienten mit einer klinisch signifikanten EVH	7,4–21,3	22–171
3	GKV-Anteil	87,3	19–149
a. sofern nicht anders angegeben b. Abweichungen rundungsbedingt c. eigene Berechnung EVH: extravasale Hämolyse; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; PNH: paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

Der pU stützt sich bei der Bestimmung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation auf die Bewertung des IQWiG zu Ravulizumab (A19-59) aus dem Jahr 2019 [2] sowie den entsprechenden Beschluss des G-BA aus dem Jahr 2020 [3].

Ausgangsbasis

Für die Ausgangsbasis zieht der pU die Patientenzahlen aus dem G-BA-Beschluss zu Ravulizumab aus dem Jahr 2020 [3] heran. Darin wurden folgende Patientenzahlen für die GKV angegeben:

- erwachsene Patientinnen und Patienten mit PNH mit einer hohen Krankheitsaktivität, gekennzeichnet durch klinische Symptome einer Hämolyse: ca. 210 bis 560 Patientinnen und Patienten und
- erwachsene Patientinnen und Patienten mit PNH, die Eculizumab seit ≥ 6 Monaten erhalten und klinisch stabil sind: ca. 50 bis 140 Patientinnen und Patienten.

Die Herleitung dieser Patientenzahlen basiert auf Daten eines PNH-Registers sowie einer geschätzten 15-Jahres-Prävalenz der PNH. Weitere Details sind der zugehörigen Dossierbewertung [2] zu entnehmen.

Der pU summiert jeweils die unteren und oberen Grenzen und gibt somit als Ausgangsbasis eine Gesamtanzahl von 260 bis 700 Erwachsenen mit PNH in der GKV an, die eine Hämolyse zusammen mit 1 oder mehreren klinischen Symptomen als Hinweis auf eine hohe Krankheitsaktivität aufweisen oder die klinisch stabil sind, nachdem sie mindestens während der vergangenen 6 Monate mit Eculizumab behandelt wurden.

Schritt 1: Hochrechnung von der GKV auf die Gesamtbevölkerung

Der Patientenzahl der Ausgangsbasis liegt ein GKV-Anteil von 87,1 % aus dem Jahr 2018 zugrunde [2,4]. Damit rechnet der pU auf die Gesamtbevölkerung hoch (Faktor 1,15 als Ergebnis von $100 \% \div 87,1 \%$; eigene Berechnung) und ermittelt so eine Anzahl von 299 bis 804 Patientinnen und Patienten.

Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit einer klinisch signifikanten EVH

In diesem Schritt schätzt der pU den Anteil der Patientinnen und Patienten, die eine klinisch signifikante EVH aufweisen.

Der pU zieht ein Abstract heran, das Anteilswerte für die klinisch signifikante EVH unter Behandlung mit Ravulizumab oder Eculizumab beinhaltet [5]. Diesem Abstract entnimmt der pU die folgenden 2 Operationalisierungen sowie zugehörige Anteilswerte für eine klinisch signifikante EVH:

- ≥ 3 Monate Behandlung mit einem C5-Inhibitor, Hb $\leq 9,5$ g/dl und moderate / schwere symptomatische Fatigue, mit oder ohne Bluttransfusion in den letzten 12 Monaten: 7,4 % (bei Behandlung mit Eculizumab) bzw. 7,8 % (bei Behandlung mit Ravulizumab), basierend auf einer Umfrage bei Hämatologinnen und Hämatologen sowie Onkologinnen und Onkologen sowie deren Patientinnen und Patienten von Dezember 2021 bis Juli 2022 im Rahmen des multinationalen PNH Adelphi Disease Specific Programme (DSP)
- symptomatische Anämie (Hb $\leq 9,5$ g/dl) mit einer absoluten Retikulozytenzahl von $\geq 120 \times 10^9/l$ mit oder ohne Bluttransfusion: 21,3 % (bei Behandlung mit Eculizumab) bzw. 20,2 % (bei Behandlung mit Ravulizumab), basierend auf der Studie ALXN1210-PNH-302, die von Mai 2017 bis April 2022 durchgeführt wurde [6]

Aus den genannten Anteilswerten bildet der pU eine Gesamtspanne von 7,4 % bis 21,3 %. Diese Spanne wendet er auf das Ergebnis aus Schritt 1 an und schätzt somit eine Anzahl von 22 bis 171 Patientinnen und Patienten.

Schritt 3: GKV-Anteil

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 87,3 % [7,8] ermittelt der pU eine Anzahl von 19 bis 149 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

3.1.2.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch nachvollziehbar. Die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten ist in der Gesamtschau wegen der vom pU in Schritt 2

veranschlagten Anteilswerte zur klinisch signifikanten EVH unterschätzt. Die maßgeblichen Gründe für diese Bewertung sowie weitere Aspekte werden im Folgenden dargestellt.

Zur Ausgangsbasis

Der pU zieht Patientenzahlen heran, deren Datenbasis im Jahr 2019 als unsicher bewertet wurde [2]. Inzwischen liegen weitere Daten auf Basis einer GKV-Routinedatenanalyse [9] vor. Aus darin berichteten 23 Erwachsenen mit PNH und mindestens 1 Verordnung von Eculizumab oder Ravulizumab im Jahr 2019 in einer Stichprobe von 4 029 077 Personen ergibt sich nach eigener Hochrechnung auf die Gesamtpopulation (95 %-Konfidenzintervall nach Clopper-Pearson; Annahme zum Bevölkerungsstand wie im damaligen Dossier [10]) eine Anzahl von 301 bis 712 Patientinnen und Patienten. Im Abgleich damit liegt die Angabe des pU (299 bis 804 Patientinnen und Patienten) in einer plausiblen Größenordnung.

Zu Schritt 2: klinisch signifikante EVH

Die vom pU aus dem Abstract [5] herangezogene Untergrenze bezieht sich auf eine Operationalisierung der klinisch signifikanten EVH, die von derjenigen in Abschnitt 5.1 der Fachinformation [1] abweicht (siehe Abschnitt 3.1.1). Zusätzlich sind dem Abstract keine Detailinformationen zur Studienmethodik des PNH Adelphi DSP zu entnehmen (z. B. Zusammensetzung des Expertenpanels). In der Gesamtschau ist die Untergrenze von 7,4 % daher nicht heranzuziehen.

Der Anteilswert der Obergrenze (21,3 %) bezieht sich auf Patientinnen und Patienten, die bei Studieneinschluss klinisch stabil nach mindestens 6 Monaten Eculizumab-Behandlung waren. Werden auch Patientinnen und Patienten berücksichtigt, die dieses Kriterium nicht erfüllen, so kann der Anteilswert höher liegen. Beispielsweise lag in der Studie ALXN1210-PNH-301 auf Basis von Daten von Dezember 2016 bis Januar 2018 bei Patientinnen und Patienten mit hoher Krankheitsaktivität ein Transfusionsbedarf bei 33 von 125 (26,4 %, eigene Berechnung) unter Ravulizumab- und 41 von 121 (33,9 %, eigene Berechnung) unter Eculizumab-Behandlung vor. Ein Transfusionsbedarf war über einen Hb-Spiegel von ≤ 9 g/dl mit klinischen Anzeichen oder Symptomen ausreichender Schwere, um eine Transfusion zu rechtfertigen, oder über einen Hb-Spiegel von ≤ 7 g/dl unabhängig von klinischen Anzeichen oder Symptomen definiert [2].

Der pU betont, dass im derzeitigen Versorgungskontext ein deutlich überwiegender Anteil an Patientinnen und Patienten mit PNH Ravulizumab erhält, und zieht 2 Quellen nicht heran, weil sie vor der Zulassung von Ravulizumab publiziert wurden und sich nur auf die Prävalenz der EVH unter Behandlung mit Eculizumab beziehen [11,12]. Diesem Vorgehen liegt die implizite Annahme zugrunde, dass unter Ravulizumab eine klinische EVH hinreichend seltener auftritt als unter Eculizumab. Für diese Annahme liefert der pU jedoch keine Belege. Stattdessen legen die Anteilswerte auf Basis der Studie ALXN1210-PNH-302 (21,3 % bzw. 20,2 %) ähnliche Häufigkeiten zumindest bei klinischer Stabilität nach zuvor mindestens 6 Monaten

Eculizumab-Behandlung nahe. Auch hinsichtlich der Transfusionsvermeidung lagen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor [2]. Vor diesem Hintergrund sollten beide Quellen zusätzlich berücksichtigt werden. Dadurch könnte die Obergrenze des Anteilswerts zur klinisch signifikanten EVH 50 % betragen [12]. Zwar ist dieser Anteilswert mit Unsicherheit behaftet, da er den von Notaro & Sica [12] zitierten Primärquellen [13-16] nicht mit unmittelbarem Bezug zur klinisch signifikanten EVH zu entnehmen ist, sondern sich auf eine Transfusionsabhängigkeit unter Eculizumab [13] beziehen könnte und diese sowohl mit als auch ohne klinisch signifikante EVH auftreten kann. Allerdings liegen in der Gesamtschau der Quellen [2,11-16] keine Hinweise vor, dass der Anteilswert zur klinisch signifikanten EVH höher liegt als 50 %.

Insgesamt stellt auf Basis der vorliegenden Daten eine Spanne von 25 % bis 50 % [12] eine bessere Schätzung für den Anteilswert zur klinisch signifikanten EVH dar. Wird diese Spanne auf das Ergebnis aus Schritt 1 angewendet und anschließend der GKV-Anteil von 87,3 % [7,8] veranschlagt, so ergibt dies eine Anzahl von 65 bis 351 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Einordnung im Vergleich zu bisherigen Verfahren

Im 1. Verfahren zu Pegcetacoplan in einem ähnlichen Anwendungsgebiet (Erwachsene mit PNH, die nach Behandlung mit einem C5-Inhibitor für mindestens 3 Monate nach wie vor anämisch sind [17]) wurde im Dossier auf Basis von Daten des Jahres 2019 eine höhere Anzahl von 193 bis 516 Patientinnen und Patienten hergeleitet [10]. Diese Anzahl wurde in der zugehörigen Dossierbewertung [9] als tendenziell überschätzt bewertet. Dabei wurde in der Herleitung eine Vielzahl von Codes gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation (ICD-10-GM) für das Vorliegen einer Anämie (in Summe entsprechend einem Anteilswert von ca. 78 % bezogen auf Erwachsene mit Eculizumab- oder Ravulizumab-Verordnung) angesetzt. In der Bewertung wurde infrage gestellt, ob und ggf. welche Codes für eine Anämie, die mit der Grunderkrankung PNH einhergehen, herangezogen werden können (neben dem für die Erkrankung spezifischen Code D59.5: Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie [Marchiafava-Micheli]) [9]. Im vorliegenden Anwendungsgebiet hingegen liegt eine explizite Einschränkung auf die residuale hämolytische Anämie mit Verweis auf Abschnitt 5.1 der Fachinformation [1] vor, in dem eine klinisch signifikante EVH angegeben ist (siehe Abschnitt 3.1.1). Insgesamt ist es – auch in Anbetracht der Bewertung der Patientenzahlen zu Pegcetacoplan [9] – somit plausibel, im vorliegenden Verfahren von niedrigeren Patientenzahlen auszugehen.

3.1.2.3 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU gibt an, dass innerhalb der nächsten 5 Jahre keine wesentliche Änderung der Prävalenz und Inzidenz der PNH zu erwarten ist.

3.1.2.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Danicopan	erwachsene Patientinnen und Patienten mit PNH, die eine residuale hämolytische Anämie haben	19–149	Die Angabe des pU ist unterschätzt. Maßgebliche Gründe hierfür sind eine für die residuale hämolytische Anämie <ul style="list-style-type: none"> ▪ zu niedrige Untergrenze auf Basis unzureichender Daten und einer Operationalisierung, die von der Angabe in der Fachinformation [1] abweicht, sowie eine ▪ zu niedrige Obergrenze, die auf Patientinnen und Patienten beschränkt ist, die klinisch stabil nach mindestens 6 Monaten Eculizumab-Behandlung waren.
a. Angabe des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; PNH: paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Da Danicopan als Zusatztherapie zu Ravulizumab oder Eculizumab gegeben wird, werden im vorliegenden Bericht die Angaben des pU zu allen 3 Wirkstoffen dargestellt und bewertet.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Danicopan, Ravulizumab und Eculizumab entsprechen den Fachinformationen [1,18-20]. Der pU geht für alle Wirkstoffe von einer kontinuierlichen Behandlung aus. Dies ist plausibel.

Danicopan wird 3-mal täglich per oraler Gabe verabreicht [1]. Ravulizumab (6,5 Behandlungen pro Jahr) und Eculizumab (22,8 bis 30,4 Behandlungen pro Jahr) werden als intravenöse Infusionen verabreicht [18-20].

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Danicopan, Ravulizumab und Eculizumab entsprechen den Fachinformationen [1,18-20].

Der Verbrauch von Ravulizumab richtet sich nach dem Körpergewicht. Der pU legt für seine Berechnungen das durchschnittliche Körpergewicht gemäß den aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2021 [21] zugrunde.

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels

Die Angaben des pU zu den Kosten von Danicopan geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.06.2024, der erstmaligen Listung, wieder. Die Angaben des pU zu den Kosten von Ravulizumab und Eculizumab geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.04.2024 wieder.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU setzt keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an. Für Danicopan ist dies plausibel.

Es ist zu beachten, dass gemäß Fachinformationen [19,20] für Eculizumab jedoch die Überwachung des Laktatdehydrogenase-Spiegels und die Überwachung der Patientinnen und Patienten für 1 Stunde nach jeder Infusion anfallen.

Auch für Ravulizumab können auf Basis der Fachinformation [18] Kosten für die Infusionstherapie (Ziffer 02100, Infusion) gemäß Einheitlichem Bewertungsmaßstab (EBM) veranschlagt werden.

Der pU setzt für Ravulizumab und Eculizumab Kosten in Höhe von 100 € je Herstellung parenteraler Zubereitungen mit monoklonalen Antikörpern gemäß Hilfstaxe an. Diese Kosten können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen [22,23]. Der pU weist darauf hin, dass Kosten dann zu veranschlagen sind, sofern die Zubereitung in einer Apotheke erfolgt. Erfolgt sie nicht in einer Apotheke, so sind keine Kosten gemäß Hilfstaxe zu veranschlagen.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Danicopan Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 95 831,12 € bis 127 740,63 €. Die Jahrestherapiekosten beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten, da keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen anfallen. Die Angaben des pU sind plausibel.

Der pU ermittelt für Ravulizumab Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 331 653,14 € und für Eculizumab Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 362 493,55 € bis 483 324,74 €. Sie bestehen bei beiden Wirkstoffen aus Arzneimittelkosten und Kosten gemäß Hilfstaxe. Die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten sind plausibel. Die Kosten gemäß Hilfstaxe können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen. Erfolgt die Zubereitung nicht in einer Apotheke, so sind keine Kosten gemäß Hilfstaxe zu veranschlagen. Es fallen für beide Wirkstoffe Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.

Für die Kombinationstherapien Danicopan + Ravulizumab bzw. Danicopan + Eculizumab beziffert der pU die Gesamtkosten entsprechend in Summe mit 427 484,26 € bis 459 393,77 € bzw. 458 324,67 € bis 611 065,37 €. Die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten sind plausibel. Zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und gemäß Hilfstaxe gilt die gleiche Bewertung wie für Ravulizumab und Eculizumab (siehe vorheriger Absatz).

3.2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Danicopan + Ravulizumab	erwachsene Patientinnen und Patienten mit PNH, die eine residuale hämolytische Anämie haben	426 834,26– 458 743,77	0	650,00	427 484,26– 459 393,77	Die angegebenen Arzneimittelkosten sind plausibel. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt. Die Kosten gemäß Hilfstaxe können abweichen und sind dann zu veranschlagen, sofern die Zubereitung in einer Apotheke erfolgt. Erfolgt sie nicht in einer Apotheke, so sind keine Kosten gemäß Hilfstaxe zu veranschlagen.
Danicopan + Eculizumab		456 044,67– 608 025,37	0	2280,00–3040,00	458 324,67– 611 065,37	
a. Angaben des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; PNH: paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie; pU: pharmazeutischer Unternehmer						

3.2.7 Versorgungsanteile

Der pU macht keine quantitativen Angaben zu den Versorgungsanteilen von Danicopan. Auch wenn der pU eine Veränderung der zu erwartenden Versorgungsanteile als wahrscheinlich erachtet, könne das genaue Ausmaß des Einflusses der für die Versorgungsanteile relevanten Faktoren nicht adäquat abgeschätzt werden. Der Einfluss von Neuzulassungen weiterer Therapien auf den Versorgungsanteil lässt sich laut pU derzeit ebenfalls nicht abschätzen. Der pU geht zudem nicht davon aus, dass Kontraindikationen im klinischen Alltag bezogen auf die Versorgungsanteile von Relevanz sein werden.

4 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen ggf. bibliografische Angaben fehlen.

1. Alexion Europe. Voydeya: Fachinformation [online]. 2024 [Zugriff: 21.05.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ravulizumab (paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2019 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a19-59_ravulizumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ravulizumab (paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie) [online]. 2020 [Zugriff: 22.04.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-476/2020-02-06_Geltende-Fassung_Ravulizumab_D-463.pdf.
4. Alexion Pharma Germany. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Ravulizumab (Ultomiris); Modul 3A [online]. 2019 [Zugriff: 22.04.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3180/2019-07-25_Modul3A_Ravulizumab.pdf.
5. Kulasekararaj A, Mellor J, Earl L. PB2056: Prevalence of clinically significant extravascular hemolysis in stable C5 inhibitor-treated patients with PNH and its association with disease control, quality of life and treatment satisfaction. European Hematology Association (EHA) 2023; 7(Suppl): e35238f35230.
6. Alexion Pharmaceuticals. ALXN1210 Versus Eculizumab in Adult Participants With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) Currently Treated With Eculizumab [online]. 2024 [Zugriff: 30.07.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03056040>.
7. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung; Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand; Jahresdurchschnitt 2022 [online]. 2023 [Zugriff: 24.04.2024]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2022_1_bf.pdf.
8. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung: Deutschland, Stichtag (31.12.2022) [online]. 2024 [Zugriff: 23.04.2024]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=ergebnistabelleQualitaetSeparatAUS&levelindex=2&levelid=1713878644316&downloadname=12411-0001#abreadcrumb>.

9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pegcetacoplan (paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V; Dossierbewertung [online]. 2022 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/g22-07_pegcetacoplan_bewertung-35a-abs1-satz11-sgb-v_v1-0.pdf.
10. Swedish Orphan Biovitrum. Pegcetacoplan (Aspaveli); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2022 [Zugriff: 08.07.2022]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/812/#dossier>.
11. McKinley CE, Richards SJ, Munir T et al. Extravascular hemolysis due to C3-loading in patients with PNH treated with eculizumab: defining the clinical syndrome. *Blood* 2017; 130: 3471.
12. Notaro R, Sica M. C3-mediated extravascular hemolysis in PNH on eculizumab: Mechanism and clinical implications. *Semin Hematol* 2018; 55(3): 130-135.
13. Kelly RJ, Hill A, Arnold LM et al. Long-term treatment with eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: sustained efficacy and improved survival. *Blood* 2011; 117(25): 6786-6792. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-02-333997>.
14. Risitano AM, Notaro R, Marando L 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): 4094-4100. <https://doi.org/10.1182/blood-2008-11-189944>.
15. DeZern AE, Dorr D, Brodsky RA. Predictors of hemoglobin response to eculizumab therapy in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Eur J Haematol* 2013; 90: 16-24. <https://doi.org/10.1111/ejh.12021>.
16. Luzzatto L, Risitano AM, Notaro R. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and eculizumab. *Haematologica* 2010; 95: 523-526. <https://doi.org/10.3324/haematol.2009.017848>.
17. Swedish Orphan Biovitrum. ASPAVELI 1 080 mg Infusionslösung [online]. 2024 [Zugriff: 31.07.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
18. Alexion Europe. Ultomiris: Fachinformation [online]. 2023 [Zugriff: 17.04.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
19. Alexion Europe. Soliris 300mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 2023 [Zugriff: 17.04.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
20. Amgen Technology. BEKEMV 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 2024 [Zugriff: 17.04.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.

21. Statistisches Bundesamt. Gesundheitszustand und -relevantes Verhalten. Körpermaße der Bevölkerung nach Altersgruppen 2021 (Endergebnisse) [online]. 2023 [Zugriff: 19.04.2024]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html#104708>.
22. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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); Relugolix (Prostatakarzinom, fortgeschritten, hormonsensitiv) [online]. 2023 [Zugriff: 06.10.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9414/2023-04-06_AM-RL-XII_Relugolix_D-873_TrG.pdf.
23. GKV-Spitzenverband, Deutscher Apothekerverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen [online]. 2022 [Zugriff: 06.10.2023]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/20220301_Hilfstaxe_Redaktionelle_Gesamtfassung_Anlage_3.pdf.

Anhang A Offenlegung von Beziehungen der externen Sachverständigen

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Potenberg, Jochem	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft,

einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?