

Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V) und

Anlage Xlla – 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

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	4
3.	Bürokratiekostenermittlung	16
4.	Verfahrensablauf	16
5.	Beschluss	18
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	28
B.	Bewertungsverfahren.....	29
1.	Bewertungsgrundlagen	29
2.	Bewertungsentscheidung	29
2.1	Nutzenbewertung	29
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungsnahmeverfahrens.....	30
1.	Unterlagen des Stellungsnahmeverfahrens.....	31
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	35
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	36

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	36
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	38
5.1 Stellungnahme Alexion Pharma Germany GmbH.....	38
5.2 Stellungnahme Roche Pharma AG.....	90
5.3 Stellungnahme Novartis Pharma GmbH	97
5.4 Stellungnahme Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.	105
5.5 Stellungnahme Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	112
5.6 Stellungnahme Dr. Jörg Chromik; Universitätsklinikum Frankfurt	117
5.7 Stellungnahme Prof. Schrezenmeier, Institut für Transfusionsmedizin / Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immunogenetik gGmbH Ulm	124
5.8 Stellungnahme Deutsche Gesellschaft für Onkologie und medizinische Onkologie	140
D. Anlagen	157
1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	157

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen.

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 11 2. Halbs. SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise ist gemäß § 5 Absatz 8 AM-NutzenV nur das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 30 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der G-BA, ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die Umsatzschwelle gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt. Die Bewertung des G-BA ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens ist gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerfO das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Danicopan am 1. Juni 2024 gewesen. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 28. Mai 2024 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Danicopan zur Behandlung von Erwachsenen mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH) ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens und die Aussagekraft der Nachweise werden auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. September 2024 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G24-12) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom G-BA erstellten Amendments zur Nutzenbewertung getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Danicopan nicht abgestellt.

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Danicopan (Voydeya) gemäß Fachinformation

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 zugelassenes Anwendungsgebiet.

¹ Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Danicopan als Zusatztherapie zu Ravulizumab oder Eculizumab wie folgt bewertet:

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

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer hat zur Nutzenbewertung Daten der abgeschlossenen, randomisierten-kontrollierten, doppelblinden Phase III-Studie ALPHA vorgelegt.

Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit PNH und einer klinisch signifikanten extravasalen Hämolyse, die seit mindestens sechs Monaten auf eine stabile Behandlung mit Eculizumab oder Ravulizumab eingestellt waren.

Die Studie umfasst eine Screeningperiode von 45 Tagen, eine 12-wöchige doppelblinde, randomisiert-kontrollierte Phase (TP1), gefolgt von einer 12-wöchigen einarmigen, offenen Behandlungsphase (TP2) und 2 einarmigen, offenen Langzeittherapiephasen von jeweils 12 Monaten (LTE1 und LTE2).

Für die TP1 wurden die Patientinnen und Patienten in den Interventionsarm (Danicopan; N = 57) und den Kontrollarm (Placebo; N = 29) stratifiziert nach Transfusionsanamnese im Zeitraum von 6 Monaten vor Screening (≤ 2 Transfusionen; > 2 Transfusionen), Hämoglobinwert zum Zeitpunkt des Screenings ($< 8,5$ g/dl; $\geq 8,5$ g/dl) sowie Patientinnen und Patienten aus Japan (ja; nein) randomisiert. Während der TP1 und TP2 wurde die Hintergrundtherapie mit Ravulizumab oder Eculizumab stabil fortgeführt.

Primärer Endpunkt der Studie war die Veränderung im Hb von Baseline bis Woche 12, weitere Endpunkte wurden zur Symptomatik, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu unerwünschten Ereignissen erhoben.

Zur Studie ALPHA wurde ein präspezifizierter erster Datenschnitt (28.06.2022) sowie auf Veranlassung der Zulassungsbehörde zwei weitere Datenschnitte durchgeführt (20.09.2022 und 31.03.2023). Mit seiner schriftlichen Stellungnahme hat der pharmazeutische Unternehmer zudem die Ergebnisse des 4. und finalen Datenschnitts vom 22.03.2024 vorgelegt. Auf Basis der positiven Ergebnisse des ersten Datenschnitts wurde die TP1 auf Empfehlung des Data Monitoring Committee vorzeitig beendet und die Studie entblindet. Zum Zeitpunkt der vorzeitigen Beendigung der TP1 hatten 26 der 29 Patientinnen und Patienten (10,3 %) im Kontrollarm die TP1 beendet. Im Interventionsarm trifft dies laut den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in der schriftlichen Stellungnahme auf 7 der 57 Patientinnen und Patienten (12,3 %) zu. Die drei Personen im Kontrollarm, die die TP1 zu diesem Zeitpunkt noch nicht beendet hatten, wurden vor Beendigung der TP1 auf Danicopan umgestellt und aus den im Dossier vorgelegten Analysen zu den Endpunkten in der TP1 zum zweiten und dritten Datenschnitt ausgeschlossen. Die im Dossier vorgelegten Analysen zu den Wirksamkeitsendpunkten basieren somit auf einer Teilpopulation der ITT-Population (mFAS). Für den mit seiner schriftlichen Stellungnahme eingereichten 4. Datenschnitt vom 24.03.2024 legt der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen basierend auf der ITT-Population vor.

Für vorliegende Nutzenbewertung werden die Auswertungen der ITT-Population zur TP1 herangezogen, da es sich hierbei um kontrollierte Daten handelt. Für die Endpunktkategorien Morbidität und Lebensqualität basieren die Ergebnisse auf dem vom pharmazeutischen Unternehmer mit seiner schriftlichen Stellungnahme nachgereichten 4. Datenschnitt vom 22.03.2024. Für die Sicherheitsendpunkte (einschließlich der Daten zur Mortalität) basieren die Ergebnisse auf dem im Dossier berichteten 3. Datenschnitt vom 31.03.2023, da dieser Datenschnitt bereits alle finalen Auswertungen zu den Sicherheitsendpunkten enthält und die Sicherheitspopulation der ITT-Population entspricht.

Unsicherheiten der Studie ALPHA

Bei der PNH handelt es sich um eine chronische Erkrankung. Entsprechend wird vom G-BA im Anwendungsgebiet der PNH, wie bereits in den vorherigen Beschlüssen zu Ravulizumab und Pegcetacoplan vom G-BA festgestellt, regelmäßig eine vergleichende Studiendauer von mindestens 24 Wochen als erforderlich angesehen. Vor diesem Hintergrund wird die Dauer der randomisierten, kontrollierten Studienphase TP1 der Studie ALPHA von 12 Wochen insgesamt als zu kurz angesehen, um aus den vorliegenden Daten belastbare Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten zu können.

Zudem ergeben sich weitere Unsicherheiten aus dem vorzeitigen Abbruch der TP1, da somit die Erhebungen von einem Teil der Patientinnen und Patienten im Interventions- und Kontrollarm gegen Ende der TP1 unverblindet erfolgten. Darüber hinaus ist eine ungewollte Entblindung des Studienpersonals nicht auszuschließen, da dem behandelnden Studienpersonal die Hämoglobinwerte der Patientinnen und Patienten bekannt waren.

Die vorliegenden Daten sind daher, insbesondere aufgrund der mit 12 Wochen zu kurzen Dauer der TP1, nicht bewertbar und somit nicht geeignet um das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren.

Mortalität

Das Gesamtüberleben wurde in der Studie ALPHA nicht als eigenständiger Endpunkt erhoben. Todesfälle wurden im Rahmen der Erhebung unerwünschter Ereignisse erfasst. Während der TP1 ist in keinem Studienarm ein Todesfall aufgetreten.

Die Ergebnisse sind gleichwohl aufgrund der eingangs dargelegten Unsicherheiten der Studie ALPHA nicht bewertbar und somit nicht geeignet, das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren.

Morbidität

Veränderung des Hb-Wertes von Baseline bis Woche 12

Der Endpunkt Veränderung des Hb-Wertes von Baseline bis Woche 12 war der primäre Endpunkt der Studie ALPHA.

Der Endpunkt stellt einen Laborparameter ohne direkten Symptombezug dar und ist nicht per se patientenrelevant. Da es sich um den primären Endpunkt handelt, wird dieser ergänzend dargestellt.

Transfusionsfreiheit

Der Endpunkt Transfusionsfreiheit während der TP1 beschreibt den Anteil der Patientinnen und Patienten, der ab Baseline bis Woche 12 keine Transfusion benötigte.

Bei Erfüllung eines der folgenden Kriterien war laut Studienprotokoll eine Transfusion mit Erythrozytenkonzentraten (EK) indiziert:

- Hb-Wert von < 7 g/dl, unabhängig vom Vorhandensein klinischer Anzeichen oder von Symptomen
- Hb-Wert von < 9 g/dl mit Anzeichen oder Symptomen von ausreichendem Schweregrad, um eine Transfusion zu rechtfertigen.

Viele Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet benötigen regelmäßig Transfusionen. Eine langfristige bzw. nachhaltige Vermeidung von Transfusionen (Transfusionsfreiheit bzw. langfristige Transfusionsvermeidung) unter Einhaltung eines definierten Mindestwertes an Hämoglobin stellt im vorliegenden Anwendungsgebiet ein relevantes Therapieziel dar, mit dem eine Kontrolle der Anämie und von anämiebedingten Symptomen bei gleichzeitigem Verzicht auf Transfusionen erreicht wird. Somit kann eine langfristige Transfusionsfreiheit einen patientenrelevanten Endpunkt im vorliegenden

Anwendungsgebiet darstellen. Bei der PNH handelt es sich um eine chronische Erkrankung. Aus einer Transfusionsfreiheit nach lediglich 12 Wochen gemäß der vergleichenden Erhebung in der TP1 lassen sich somit keine Aussagen zur langfristigen Vermeidung von Transfusionen ableiten. Zudem wurden vorliegend Patientinnen und Patienten, welche die im Studienprotokoll festgelegten Kriterien für eine Transfusion erfüllten, als transfundiert gewertet, unabhängig davon, ob eine Transfusion verabreicht wurde. Somit wurden Personen als Nonresponder („transfundiert“) gewertet, wenn sie die Kriterien zur Transfusion erfüllten, aber tatsächlich keine Transfusion erhielten.

Die Ergebnisse zum Endpunkt Transfusionsfreiheit sind daher im vorliegenden Fall nicht bewertbar und somit nicht geeignet um das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren. Der Endpunkt wird nur ergänzend dargestellt.

Fatigue (FACIT-Fatigue)

In der Studie ALPHA wurde die von den Patientinnen und Patienten wahrgenommene Fatigue mittels des FACIT-Fatigue erfasst.

Der pharmazeutische Unternehmer legt in seiner schriftlichen Stellungnahme zum FACIT-Fatigue (wie auch zu den weiteren patientenberichteten Endpunkten) sowohl Responderanalysen zur Verbesserung sowie zur Verschlechterung vor.

Bei der Responderanalyse zur Verbesserung zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied. In der Responderanalyse zur Verschlechterung zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Danicopan.

Die Ergebnisse sind gleichwohl aufgrund der eingangs dargelegten Unsicherheiten der Studie ALPHA nicht bewertbar und somit nicht geeignet, das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren.

Symptomatik (EORTC QLQ-C30)

Die Symptomatik der Patientinnen und Patienten wurde in der Studie ALPHA mittels der Symptomskalen des Fragebogens EORTC-QLQ-C30 erhoben.

Der EORTC QLQ-C30 ist ein generisches Messinstrument zur Erhebung der Symptomatik und Lebensqualität von Patientinnen und Patienten mit onkologischen Erkrankungen. Die Relevanz einzelner Items des Fragebogens für die Symptomatik des vorliegenden Anwendungsgebietes ist unklar. Die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 werden daher nicht für die vorliegende Bewertung herangezogen.

Allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D Visuelle Analogskala)

Der Gesundheitszustand der Patientinnen und Patienten wurde in der Studie ALPHA mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D Fragebogens erhoben.

Bei der Responderanalyse zur Verbesserung zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied. In der Responderanalyse zur Verschlechterung zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Danicopan.

Die Ergebnisse sind gleichwohl aufgrund der eingangs dargelegten Unsicherheiten der Studie ALPHA nicht bewertbar und somit nicht geeignet, das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren.

Lebensqualität

Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität aus der Studie ALPHA liegen anhand der Funktionsskalen und der Skala zum globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 vor.

In den Responderanalysen zur Verbesserung zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Danicopan in der Skala zur körperlichen Funktion. In den Responderanalysen zur Verschlechterung zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den

Behandlungsarmen zugunsten von Danicopan in den Skalen zur körperlichen Funktion, Rollenfunktion und emotionalen Funktion.

Die Ergebnisse sind gleichwohl aufgrund der eingangs dargelegten Unsicherheiten der Studie ALPHA nicht bewertbar und somit nicht geeignet, das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt

UE traten bei ca. 75 % der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und ca. 62 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.

Schwerwiegende UE (SUE), schwere UE und Therapieabbrüche aufgrund von UE

Bei den Endpunkten SUE, schwere UE und Therapieabbrüche aufgrund von UE liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor.

In der Gesamtschau sind die Ergebnisse zur Endpunktkategorie Nebenwirkungen aufgrund der eingangs dargelegten Unsicherheiten der Studie ALPHA nicht bewertbar und somit nicht geeignet, das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren.

Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung von Danicopan als Zusatztherapie zu Ravulizumab oder Eculizumab zur Behandlung Erwachsener mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die eine residuale hämolytische Anämie haben, liegen Ergebnisse der Studie ALPHA vor. Im Rahmen der 12-wöchigen, doppelblinden, randomisiert kontrollierten Phase (TP1) der Studie wurde Danicopan gegenüber Placebo verglichen (bei jeweils stabiler Hintergrundtherapie mit Ravulizumab oder Eculizumab).

Bei der PNH handelt es sich um eine chronische Erkrankung. Entsprechend wird vom G-BA im Anwendungsgebiet der PNH, wie bereits in den vorherigen Beschlüssen zu Ravulizumab und Pegcetacoplan festgestellt, regelhaft eine vergleichende Studiendauer von mindestens 24 Wochen als erforderlich angesehen. Vor diesem Hintergrund wird die Dauer der TP1 der Studie ALPHA von 12 Wochen insgesamt als zu kurz angesehen, um aus den vorliegenden Daten belastbare Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten zu können.

Zudem ergeben sich weitere Unsicherheiten, da die TP1 vorzeitig beendet wurde und somit die Erhebungen von einem Teil der Patientinnen und Patienten im Interventions- und Kontrollarm gegen Ende der TP1 unverblindet erfolgten. Darüber hinaus ist eine ungewollte Entblindung des Studienpersonals nicht auszuschließen, da dem behandelnden Studienpersonal die Hämoglobinwerte der Patientinnen und Patienten bekannt waren.

Zusammenfassend lassen die vorliegenden Daten zu Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen insbesondere aufgrund der mit 12 Wochen zu kurzen Dauer der TP1 keine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Danicopan zu.

Im Ergebnis wird für Danicopan als Zusatztherapie zu Ravulizumab oder Eculizumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die eine residuale hämolytische Anämie haben, ein nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Aussagekraft der Nachweise

Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen der doppelblinden, randomisiert kontrollierten Phase der pivotalen Phase III-Studie ALPHA.

Die vorliegenden Ergebnisse aus der Studie ALPHA lassen in der Gesamtbewertung eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens nicht zu. Die Aussagekraft der Nachweise wird in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingestuft.

2.1.3 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Voydeya mit dem Wirkstoff Danicopan. Voydeya wurde als Orphan Drug in folgendem Anwendungsgebiet zugelassen:

„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.“

Der pharmazeutische Unternehmer hat zur Nutzenbewertung Daten der pivotalen Phase III-Studie ALPHA vorgelegt. Im Rahmen der doppelblinden, randomisiert kontrollierten Phase (TP1) der Studie wurde Danicopan gegenüber Placebo verglichen (bei jeweils stabiler Hintergrundtherapie mit Ravulizumab oder Eculizumab).

Bei der PNH handelt es sich um eine chronische Erkrankung. Vor diesem Hintergrund wird insbesondere die Dauer der TP1 von 12 Wochen insgesamt als zu kurz bewertet, um das Ausmaß des Zusatznutzens quantifizieren zu können. Darüber hinaus ist die Studie ALPHA mit weiteren Unsicherheiten behaftet.

Insgesamt ist somit keine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzen von Danicopan möglich.

Im Ergebnis wird für Danicopan ein nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt. Die Aussagekraft der Nachweise wird in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingestuft.

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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Der G-BA legt dem Beschluss die vom IQWiG in der Dossierbewertung hergeleiteten Patientenzahlen zugrunde.

Das Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers bei der Herleitung der Patientenzahlen ist rechnerisch zwar nachvollziehbar, allerdings ist die von ihm angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Gesamtschau wegen der veranschlagten Anteilswerte (7,4 % bis 21,3 %) zur klinisch signifikanten EVH unterschätzt. Die Gründe hierfür liegen in einer zu niedrigen Untergrenze auf Basis unzureichender Daten und einer Operationalisierung, die von Fachinformationsangaben abweicht, sowie in einer zu niedrigen Obergrenze, die auf Patientinnen und Patienten beschränkt ist, die klinisch stabil nach mindestens 6 Monaten Eculizumabbehandlung waren.

Auch unter Berücksichtigung der Ausführungen klinischer Experten im Stellungnahmeverfahren, wonach unter einer terminalen Komplementinhibition nur 20 % bis 30 % der Patientinnen und Patienten eine Normalisierung des Hb-Wertes erfahren, wird in der Gesamtschau die vom IQWiG hergeleitete Spanne von 25 % bis 50 % als eine bessere Schätzung für den Anteilswert zur klinisch signifikanten EVH angesehen.

2.3 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.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. November 2024).

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Generell bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und in der Regel nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Danicopan	kontinuierlich, 3 x täglich	365	1	365,0
Eculizumab	kontinuierlich, 1 x alle 12-16 Tage	22,8 – 30,4	1	22,8 – 30,4
Ravulizumab	kontinuierlich, 1x alle 56 Tage	6,5	1	6,5

Verbrauch:

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik

„Mikrozensus 2021 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77,7 kg).²

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Danicopan	150 mg – 200 mg	450 mg – 600 mg	3 x 100 mg + 3 x 50 mg - 6 x 100 mg	365,0	1 095 x 100 mg + 1 095 x 50 mg - 2 190 x 100 mg
Eculizumab	900 mg	900 mg	3 x 300 mg	22,8 – 30,4	68,4 – 91,2 x 300 mg
Ravulizumab	3 300 mg	3 300 mg	3 x 1 100 mg	6,5	19,5 x 1 100 mg

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Danicopan 100 mg 50 mg	1 KPG	8 355,10 €	2,00 €	476,57 €	7 876,53 €
Danicopan 100 mg	180 FTA	11 136,65 €	2,00 €	635,42 €	10 499,23 €
Eculizumab	1 IFK	5 586,75 €	2,00 €	318,47 €	5 266,28 €
Ravulizumab	1 IFK	17 043,19 €	2,00 €	972,75 €	16 068,44 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; IFK = Infusionslösungskonzentrat; KPG = Kombipackung					

Stand Lauer-Taxe: 1. November 2024

² Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2021, beide Geschlechter, ab 15 Jahren: <http://www.gbe-bund.de>

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen entstehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Für die Kostendarstellung werden keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen berücksichtigt.

Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

2.5 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

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie

aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerfO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet

zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen – ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung

ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

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

Bei den benannten Arzneimitteln handelt es sich jeweils um einen Wirkstoff, der in der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel konkret als Kombinationspartner genannt wird. Entsprechender Textauszug aus der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel:

„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.“

Für die benannten Arzneimittel sind zudem die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt.

Referenzen:

Fachinformation zu Danicopan (Voydeya); Voydeya Filmtabletten; Stand: April 2024

Ergänzung der Anlage Xlla der AM-RL

Da im Beschluss unter I.5 Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gem. § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V benannt werden, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Wirkstoff im Anwendungsgebiet des Beschlusses eingesetzt werden können, sind die Angaben zu dieser

Benennung in die Anlage XIIa der Arzneimittelrichtlinie einzufügen und mit einer patientengruppenbezogenen Angabe zur Geltungsdauer der Benennung zu versehen.

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel Verfo und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Am 28. Mai 2024 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Danicopan beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 2. September 2024 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. September 2024.

Die mündliche Anhörung fand am 7. Oktober 2024 statt.

Ein Amendment zur Nutzenbewertung mit einer ergänzenden Bewertung wurde am 29. Oktober 2024 vorgelegt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 12. November 2024 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 22. November 2024 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	27. August 2024	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	1. Oktober 2024	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	7. Oktober 2024	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	15. Oktober 2024 5. November 2024	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	12. November 2024	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	22. November 2024	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 22. November 2024

Gemeinsamer
gemäß
Der Vorsitzende

§ 91

SGB

Bundesausschuss
V

Prof. Hecken



Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL)::

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 03.01.2025 B4

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:³

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

³ Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 2. September 2024) und dem Amendment 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	LS mean difference [95 %-KI] p-Wert
	N	MW (SD)	LS mean (SE)	N	MW (SD)	LS mean (SE)	Hedges g [95 %-KI]
Veränderung im Hämoglobinwert (g/dl) bis Woche 12 gegenüber Baseline (primärer Studienendpunkt, ergänzend dargestellt)⁴							
	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 Ereignis n (%)		N	Patientinnen und Patienten Ereignis n (%)		Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
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							
Verbesserung um ≥ 15 % der Skalenspannweite							
	52	20 (35,1)		24	5 (17,2)		2,04 [0,90; 7,61]

⁴ Daten aus der Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers vom 23.09.2024

Endpunkt	Danicopan		Placebo		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
					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 Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten 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
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]

Endpunkt	Danicopan		Placebo		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
					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 Unternehmen. 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

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz AT 03.01.2025 B4

(<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtlicher-teil?0>)

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Danicopan als Zusatztherapie zu Ravulizumab oder Eculizumab zur Behandlung von Erwachsenen mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH) ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 28. Mai 2024 ein Dossier zum Wirkstoff Danicopan eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA und die vom IQWiG erstellte Bewertung der Angaben in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen wurden am 2. September 2024 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Vom G-BA wurde mit Datum vom 29. Oktober 2024 ein Amendment zur Dossierbewertung erstellt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung und der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S. 2, 92 Abs. 3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Danicopan (Paroxysmale Hämoglobinurie bei residualer hämolytischer Anämie, Zusatzthera



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Danicopan (Paroxysmale Hämoglobinurie bei residualer hämolytischer Anämie, Zusatztherapie zu Ravulizumab oder Eculizumab)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Danicopan
- **Handelsname:** Voydeya
- **Therapeutisches Gebiet:** Paroxysmale Hämoglobinurie (Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Alexion Pharma Germany GmbH
- **Orphan Drug:** ja

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.06.2024
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 02.09.2024
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 23.09.2024
- **Beschlussfassung:** Ende November 2024
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 1 VerfO;
Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2024-06-01-D-1066)

Modul 1

(PDF 437,04 kB)

Modul 2

(PDF 602,09 kB)

Modul 3

(PDF 874,69 kB)

Modul 4

(PDF 2,77 MB)

Anhang zu Modul 4

(PDF 115,65 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1089/>

02.09.2024 - Seite 1 von 4

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 02.09.2024 veröffentlicht:

Nutzenbewertung G-BA

(PDF 963,55 kB)

Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen IQWiG

(PDF 343,42 kB)

Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungnahmeverfahren

(PDF 132,50 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 23.09.2024
 - Mündliche Anhörung: 07.10.2024
- Bitte melden Sie sich bis zum 30.09.2024 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word

(Word 37,34 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **23.09.2024** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Danicopan - 2024-06-01-D-1066*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigelegt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 07.10.2024 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 30.09.2024 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Ende November 2024). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Letzte Änderungen | als RSS-Feed ([Tipps zur Nutzung](#))

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 7. Oktober 2024 um 11:08 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Danicopan

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Alexion Pharma Germany GmbH	23.09.2024
Roche Pharma AG	13.09.2024
Novartis Pharma GmbH	20.09.2024
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.	20.09.2024
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	23.09.2024
Dr. Jörg Chromik; Universitätsklinikum Frankfurt	23.09.2024
Prof. Schrezenmeier, Institut für Transfusionsmedizin / Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immunogenetik gGmbH Ulm	23.09.2024
Deutsche Gesellschaft für Onkologie und medizinische Onkologie	24.09.2024

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Alexion Pharma Germany GmbH						
Fr. Dr. Hardenberg	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Dr. Lewke	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. Dr. Holzerny	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Fr. Dr. Wacker	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Roche Pharma AG						
Fr. Schmidt	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Dr. Luig	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Novartis Pharma GmbH						
Fr. Dr. Howe	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Hr. Dr. Klebs	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.						
Fr. Emmermann	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. Dr. Wilken	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Dr. Jörg Chromik; Universitätsklinikum Frankfurt						
Hr. Dr. Chromik	Nein	Ja	Ja	Nein	Ja	Nein

Prof. Schrezenmeier, Institut für Transfusionsmedizin / Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immungenetik gGmbH Ulm						
Hr. Prof. Dr. Schrezenmeier	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
Deutsche Gesellschaft für Onkologie und medizinische Onkologie						
Hr. Prof. Dr. Röth	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Hr. Prof. Dr. Schubert	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme Alexion Pharma Germany GmbH

Datum	23.09.2024
Stellungnahme zu	Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo Wirkstoff: Danicopan (Voydeya®), zur Behandlung einer residualen hämolytischen Anämie bei erwachsenen Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH) als Zusatztherapie zu Ravulizumab oder Eculizumab. Datum der Veröffentlichung: 2. September 2024 Vorgangsnummer 2024-06-01-D-1066
Stellungnahme von	Alexion Pharma Germany GmbH Landsberger Str. 300, 80687 München

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<i>Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wurde bei Personenbezeichnungen und personenbezogenen Hauptwörtern das sprachlich gebräuchliche generische Maskulinum verwendet. Im Sinne der Gleichbehandlung werden damit alle Geschlechter (männlich, weiblich, divers) einbezogen.</i> Hintergrund Am 02. September 2024 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) die Nutzenbewertung zu Danicopan im Anwendungsgebiet (AWG) „Zusatztherapie zu Ravulizumab oder Eculizumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die eine residuale hämolytische Anämie haben“ veröffentlicht (Vorgangsnummer 2024-06-01-D-1066), zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Alexion Pharma Germany GmbH (Alexion) nimmt im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V zur Bewertung des G-BA nachfolgend Stellung. Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH) Die PNH ist eine sehr seltene und potenziell lebensbedrohliche Erkrankung, die durch einen erworbenen Gendefekt in den Blutstammzellen gekennzeichnet ist. Dies führt zu einer chronischen Hämolyse, der Zerstörung von Erythrozyten. Die hierdurch 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 allgemeinen Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen. Zu den spezifischen Aspekten siehe unten.

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Derzeitige Standardtherapie für symptomatische Patienten ist die Behandlung mit einem C5-Inhibitor (z. B. Eculizumab oder Ravulizumab, wobei Ravulizumab derzeit in Deutschland Therapiestandard ist). Die Behandlung mit Eculizumab oder mit Ravulizumab ermöglicht eine dauerhafte Kontrolle der intravasalen Hämolyse (IVH), die bei einem Großteil der Patienten zu einer Hämoglobin (Hb)-Stabilisierung und zur Transfusionsfreiheit führt. Bei einem kleinen Teil der mit C5-Inhibitor behandelten Patienten tritt eine residuale hämolytische Anämie auf, die auf einer klinisch relevanten extravasalen Hämolyse (csEVH) beruht. Diese Patienten leiden, trotz Behandlung mit C5-Inhibitoren, unter einer symptomatischen, residualen hämolytischen Anämie und Fatigue, teils mit Transfusionsbedarf. Trotz einer Therapie mit C5-Inhibitoren, die effektiv die Mortalität und Morbidität senken, besteht bei diesen Patienten mit einer EVH eine verminderte Lebensqualität. Zum Zeitpunkt der Dossiererstellung kam als Therapieoption lediglich der C3-Inhibitor Pegcetacoplan für mit C5-Inhibitoren behandelte PNH-Patienten und residualer hämolytischer Anämie aufgrund einer EVH in Frage. 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 schwerwiegenden, teils lebensbedrohlichen Durchbruchhämolysen (siehe Abbildung 1 und Abbildung 2) (1). Danicopan ist der einzige proximale Komplementinhibitor, der als Zusatztherapie zu einer bestehenden C5-Inhibition entwickelt wurde und als orale Gabe verfügbar ist. Seit der Dossiereinreichung von Danicopan wurden die Monotherapien Iptacopan und Crovalimab zur Behandlung der PNH in Deutschland zugelassen bzw. fand die Indikationserweiterung von Pegcetacoplan	

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
statt. Alle drei Wirkstoffe befinden sich derzeit im Nutzenbewertungsprozess. Beurteilung und Quantifizierung des Zusatznutzens von Danicopan 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. Halbs. SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und wird auf Basis der vorliegenden Evidenz quantifiziert. Als Evidenzgrundlage im AWG liegt die Zulassungsstudie ALPHA vor: Eine internationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Danicopan als Zusatztherapie für erwachsene Patienten mit PNH, die unter Behandlung mit Ravulizumab oder Eculizumab eine csEVH aufweisen. In diese klinische Studie wurden 86 Patienten im Verhältnis 2:1 randomisiert eingeschlossen. Die ALPHA-Studie umfasst vier Studienphasen: • <u>Behandlungsphase 1 (TP1)</u>. Randomisierter, doppelblinder, Placebo-kontrollierter, direkter Vergleich zwischen Danicopan und Placebo, jeweils als Zusatztherapie zu einem C5-Inhibitor (Ravulizumab oder Eculizumab) über 12 Wochen. • <u>Behandlungsphase 2 (TP2)</u>: Mit dem Ende der TP1 erfolgte ein Wechsel der in TP1 mit Placebo behandelten Patienten zur	

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Behandlung mit Danicopan. Die TP2 dauerte ebenfalls 12 Wochen. Die laufende Therapie mit Ravulizumab oder Eculizumab wurde beibehalten. • <u>Langzeitnachbeobachtung 1 (LTE1)</u>: Nach der TP2 gingen die Patienten mit der gleichen Danicopan-Dosis, die sie in Woche 24 zusätzlich zu ihrer Therapie mit Ravulizumab oder Eculizumab erhalten hatten, in das LTE-Jahr 1 über, um eine Fortführung der Bewertung von Danicopan + C5-Inhibitor über einen längeren Zeitraum hinsichtlich klinischer Wirksamkeit und Sicherheit zu gewährleisten. • <u>Langzeitnachbeobachtung 2 (LTE2)</u>: Im Anschluss an die LTE1 konnten die Patienten die Teilnahme an der Studie beenden oder mit dem optionalen LTE-Jahr 2 fortfahren. Für die Nutzenbewertung wurden die Ergebnisse auf Basis des 3. Datenschnittes vom 31. März 2023 (IA3) vorgelegt, zu welchem alle in die Studie randomisierten Patienten die Behandlungswoche 24 erreicht und damit die randomisierte TP1 und unverblindete TP2 abgeschlossen haben. Ergänzend wurden die Daten aus den unverblindeten Behandlungsphasen dargestellt, um den Langzeiteffekt der Wirksamkeit und Sicherheit von Danicopan über 104 Wochen zu beurteilen und den Effekt bei Patienten zu zeigen, die ab Woche 12 Danicopan anstelle von Placebo als Zusatztherapie erhalten hatten. Fokus der Nutzenbewertung sind jedoch die Ergebnisse der TP1. Die relevanten Ergebnisse werden kurz nochmals zusammengefasst:	

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<u>Folgende statistisch signifikante Vorteile von Danicopan traten in der Endpunktkategorie Morbidität auf:</u> • Klinisch relevante und über die gesamte Behandlungsdauer stabile Erhöhung des Hämoglobin (Hb)-Wertes bei raschem Wirkeintritt und nachhaltiger Wirkdauer. • Höherer Anteil an Hb-Normalisierung (26,3 % vs. 0 %). • In der Studie ALPHA konnte der anfangs hohe Transfusionsbedarf unter Danicopan bedeutend reduziert werden: ○ höherer Anteil transfusionsfreier Patienten (78,9 % vs. 30,8 %) und klinisch relevante Reduktion der Anzahl an transfundierten Erythrozyteneinheiten. • Klinisch relevante Reduktion der absoluten Retikulozytenzahl • Nachhaltige und rasche Linderung der Fatigue und damit der Krankheitslast (FACIT-Fatigue-Skala). • Langfristige Verringerung der Symptome Fatigue, Dyspnoe, Schlaflosigkeit und Obstipation (EORTC QLQ-C30). • Nachhaltige Verringerung der Beeinträchtigung im Alltag durch Anämiesymptome bereits ab Woche 8 (WPAI:ANS) Des Weiteren erfolgte eine deutliche Reduktion mit anschließender Stabilisierung des Laktatdehydrogenase (LDH)-Wertes) sowie eine Verbesserung des Gesundheitszustands (EQ-5D VAS). Gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 zeigte die Zusatztherapie mit Danicopan langfristige positive Effekte auf die <u>gesundheitsbezogene Lebensqualität</u> („Körperliche Funktion“ (bereits ab Woche 2), „Soziale Funktion“ und „Emotionale Funktion“).	

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Danicopan zeigt ein <u>gut verträgliches Nebenwirkungsprofil</u>; die meisten unerwünschten Ereignisse (UE) waren in ihrer Ausprägung mild bis moderat und es waren nur sehr wenige Therapieabbrüche aufgrund von UE zu beobachten. • Das unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse (AESI) „Meningokokken-Infektionen“ trat nicht auf. Es zeigte sich kein Unterschied bezüglich des AESI „Leberenzyme erhöht“. • Es trat kein relevantes Ereignis einer Durchbruchhämolyse durch die Behandlung mit Danicopan auf. • Bis zur IA3 trat in der Studie kein Todesfall auf. Bis zur finalen Analyse am 22.04.2024 verstarb 1 Patient in der LTE-Phase (Tag 347) aufgrund des schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses (SUE) Pneumonie. Das SUE wurde vom Prüfarzt als nicht im Zusammenhang mit Danicopan stehend bewertet. • Trotz zusätzlicher Gabe von Danicopan zu einem C5-Inhibitor (Add-on Konzept) wurden keine statistisch signifikanten Nachteile im Auftreten von Nebenwirkungen festgestellt. Zusammenfassung Danicopan deckt den hohen therapeutischen Bedarf im AWG durch eine rasche und gleichzeitig langfristige, signifikante Erhöhung des Hb-Wertes, eine Verbesserung der weiteren Hb-assoziierten Endpunkte und eine Erhöhung der Transfusionsfreiheit. Hervorzuheben ist die schnelle	

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
sowie signifikante Verbesserung der Symptomatik und der Lebensqualität bei einer guten Verträglichkeit. Die vorgelegten Daten der Zulassungsstudie ALPHA zeigen, dass Danicopan als Zusatztherapie zu Eculizumab oder Ravulizumab eine wirksame und sichere Behandlungsoption für den kleinen Anteil der PNH-Patienten mit einer residualen hämolytischen Anämie aufgrund einer csEVH darstellt. Mit dem 4. und finalen Datenschnitt vom 22. März 2024 ist die unverblindete LTE-Phase der Studie ALPHA ebenfalls abgeschlossen. Der zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung noch nicht vorliegende, finale Studienbericht (final Clinical Study Report, CSR) wurde dem G-BA bereits am 18.07.2024 nachgereicht. Diese finale Auswertung der ALPHA-Studie bestätigt das bereits dargestellte Bild zu Wirksamkeit und Sicherheit von Danicopan. Fazit Aus Sicht von Alexion ist die Zulassungsstudie ALPHA sowohl mithilfe der 12-wöchigen randomisiert-kontrollierten Phase (RCP) als auch der LTE-Phasen geeignet, um den Zusatznutzen einer Zusatztherapie mit Danicopan zu bestimmen. Danicopan ist der einzige proximale Komplementinhibitor, der als orale Zusatztherapie zu einer bestehenden C5-Inhibition entwickelt wurde. Basierend auf den vorgelegten Ergebnissen resultiert 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.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Inhaltsverzeichnis der Stellungnahme zu spezifischen Aspekten Diese Stellungnahme adressiert mehrere Punkte aus der Nutzenbewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden des G-BA vom 02. September 2024 sowie der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG vom 28. August 2024 zu Danicopan als Zusatztherapie zu einem C5-Inhibitor (Ravulizumab oder Eculizumab) bei Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie und residualer hämolytischer Anämie, die aus Sicht von Alexion durch den G-BA in seiner finalen Entscheidung berücksichtigt werden sollten. Hierbei handelt es sich um: <u>Nutzenbewertung G-BA:</u> Seite 1. Verzerrungspotential der Studie und Endpunkte.....47 2. Validität des patientenrelevanten Endpunktes Transfusionsvermeidung..... ..56 3. Nachreichung Responderanalysen patientenberichteter Endpunkte ..60 (PRO)..... 4. Durchbruchhämolyse.....69 5. Patientenrelevanz des Endpunktes Veränderung des Hämoglobin- ..74 Wertes..... 6. Bezeichnung des Arzneimittels.....76	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<u>Bewertung Therapiekosten und Patientenzahlen IQWiG:</u> Seite 7. Herleitung der Patientenpopulation.....77	
S. 30 Z. 9 ff S. 33 Z. 5–10 S. 33 Z. 11–18 S. 33 Z. 21-22 S. 34 Z. 8–14 S. 34 Z. 26–38	1. Verzerrungspotential der Studie und Endpunkte <u>Anmerkung:</u> Der G-BA weist in seiner Nutzenbewertung darauf hin, dass die für die Nutzenbewertung vorgelegten Auswertungen der Wirksamkeitsendpunkte in der IA3 für das modifizierte Full Analysis Set (mFAS) (n=83), nicht aber für das FAS (ITT-Population) (n=86) der Studie ALPHA durchgeführt wurde. Hintergrund für die Analyse des mFAS war eine Empfehlung des unabhängigen Data Monitoring Committee (DMC), aufgrund positiver Ergebnisse des primären und wichtiger sekundärer Wirksamkeitsendpunkte in der präspezifizierten Interimsanalyse 1 (IA1) die kontrollierte Behandlungsphase 1 (TP1) dreier Patienten des Placebo-Arms vorzeitig zu beenden und eine Umstellung auf Danicopan zu ermöglichen. Der G-BA sieht in diesem Zusammenhang aufgrund des Ausschlusses von 10,3 % der Patienten im Placebo-Arm ein erhöhtes	<u>Unsicherheiten der Studie ALPHA</u> Bei der PNH handelt es sich um eine chronische Erkrankung. Entsprechend wird vom G-BA im Anwendungsgebiet der PNH, wie bereits in den vorherigen Beschlüssen zu Ravulizumab und Pegcetacoplan vom G-BA festgestellt, regelhaft eine vergleichende Studiendauer von mindestens 24 Wochen als erforderlich angesehen. Vor diesem Hintergrund wird die Dauer der randomisierten, kontrollierten Studienphase TP1 der Studie ALPHA von 12 Wochen insgesamt als zu kurz angesehen, um aus den vorliegenden Daten belastbare Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten zu können. Zudem ergeben sich weitere Unsicherheiten aus dem vorzeitigen Abbruch der TP1, da somit die Erhebungen von einem Teil der Patientinnen und Patienten im Interventions- und Kontrollarm gegen Ende der TP1 unverblindet erfolgten. Darüber hinaus ist eine ungewollte Entblindung des Studienpersonals nicht auszuschließen, da dem behandelnden Studienpersonal die Hämoglobinwerte der Patientinnen und Patienten bekannt waren.

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Siehe 5) S.54 Z.22–24 S.54 Z.39–43 S.55 Z.33 S.56 Z.30–33	Verzerrungspotential auf Endpunkt - sowie ein unklares Verzerrungspotenzial auf Studienebene. Weiter führt der G-BA an, dass sowohl durch die DMC-Empfehlung ausgelöste Entblindung sowie durch Kenntnis des Studienpersonals von Laborparametern (z.B. Hb) es zur unverblindeten Erhebung bei betroffenen Patienten, während der verblindeten 12-wöchigen TP1 kam. Dies könne das Verzerrungspotential sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene weiter erhöht haben. Auf Endpunktebene wies der G-BA im Hinblick des Verzerrungspotentials auf das Fehlen präspezifizierter Responderanalysen für die Auswertung patientenberichteter Endpunkte in der IA3 sowie Unsicherheiten in der Interpretation der Ergebnisse von relativen Risiken bei den Verträglichkeitsendpunkten hin. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Das Verzerrungspotenzial der Zulassungsstudie ALPHA ist als niedrig einzuschätzen, ebenfalls für die Endpunkte, die während der TP1 untersucht wurden. <u>Alexion begründet dies wie folgt:</u>	Die vorliegenden Daten sind daher, insbesondere aufgrund der mit 12 Wochen zu kurzen Dauer der TP1, nicht bewertbar und somit nicht geeignet um das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren.

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Im Rahmen der zur Nutzenbewertung vorgelegten Ergebnisse der IA3 der Studie ALPHA, die auch zur Zulassung geführt haben, wurden sicherheitsrelevante Endpunkte anhand des FAS (ITT-Population) (n=86) ausgewertet. Die Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte basierte hingegen auf einem modifizierten FAS (mFAS; n=83), in welchem drei Patienten im Placebo-Arm, die nicht die vollständige TP1 unter Placebo-Therapie durchliefen, sondern aufgrund einer Empfehlung des DMC bereits früher im Rahmen der IA1 zur Danicopan-Therapie wechselten, nicht in das Analyseset aufgenommen wurden. Die Empfehlung des DMC erfolgte nach Sichtung der Auswertung der präspezifizierten IA1, die durchgeführt wurde, sobald 75 % der Patienten (n=63) die 12-wöchigen Placebo-kontrollierte TP1 abgeschlossen hatten. Ziel der IA1 war die Überprüfung der Studie im Hinblick auf eine vorzeitige Beendigung aufgrund der belegten Wirksamkeit von Danicopan. Wie im Studienprotokoll und SAP beschrieben, sollte bei Überschreiten der statistischen Signifikanzschwelle bei der Auswertung des primären und der vier wichtigsten sekundären Endpunkte durch das DMC die Rekrutierung in den Placebo-Arm der Studie ALPHA gestoppt und eine frühzeitige Beendigung der aktiv kontrollierten TP1 für verbleibende Patienten im Placebo-Arm sowie deren Therapiebeginn mit Danicopan eingeleitet werden (2, 3). Dabei handelt es sich nicht um ein Cross-over Studiendesign. Stattdessen wurde die TP1 frühzeitig beendet und die verbleibenden Patienten begannen sofort die TP2. Diese	

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Bedingungen für eine frühzeitige Entblindung waren zur IA1 mit dem Datenschnitt vom 20. September 2022 erfüllt. Entsprechend der präspezifizierten Regeln ist die IA1 als die primäre Analyse hinsichtlich der Wirksamkeitsendpunkte anzusehen. Alexion ist der Auffassung, dass spezifisch für das Design der Studie ALPHA in der Indikation PNH die Analyse des mFAS (n=83) in der IA3 ein geeigneter Ansatz für die Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte ist. Die durch Danicopan vermittelten rasch erzielten Therapieeffekte werden durch die Ergebnisse der Hb-Werte nach nur einer Woche Therapie verdeutlicht. In der Studie ALPHA wurde eine mittlere Erhöhung im Danicopan-Arm von 2,19 g/dl gegenüber Placebo von 0,91 g/dl bereits nach einer Woche Therapie beobachtet. Zu diesem Zeitpunkt bestand bereits ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Hedges' g [95 % KI] 0,80 [0,30; 1,34]). Dieser Unterschied war konsistent bis zum Ende der TP1 zu Woche 12, als die mittlere Erhöhung unter Danicopan 2,92 g/dl im Vergleich zu Placebo mit 0,72 g/dl betrug. Nach der Umstellung der Placebo-Patienten auf Danicopan zu Woche 13 erfolgte eine unmittelbare Angleichung der Werte (siehe Tabelle 1). Aus diesem Grund erachtet Alexion den Ausschluss der drei Placebo-Patienten hinsichtlich der Analyse von Wirksamkeitsendpunkten in der TP1 als angemessen. Tabelle 1: Ergebnisse der Hämoglobin-Werte in der Studie ALPHA des mFAS zu Woche 12 (TP1) der IA3	

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																																																															
	<table><tr><th rowspan="2">Zeitpunkt</th><th colspan="2">Danicopan + C5-Inhibitor (N = 57)</th><th colspan="2">Placebo + C5-Inhibitor (N = 26)</th><th rowspan="2">Veränderung zu Baseline, MMRM p-Wert</th><th rowspan="2">Hedges'g [95 % KI]</th></tr><tr><th>n</th><th>Hgb (SD) in g/dl</th><th>n</th><th>Hgb (SD) in g/dl</th></tr><tr><td>Baseline</td><td>57</td><td>7,67 (0,95)</td><td>26</td><td>7,90 (1,04)</td><td>-</td><td>-0,23 [-0,71; 0,23]</td></tr><tr><td>Woche 1</td><td>50</td><td>9,86 (1,17)</td><td>23</td><td>8,81 (1,55)</td><td><0,0001</td><td>0,80 [0,30; 1,34]</td></tr><tr><td>Woche 2</td><td>55</td><td>10,46 (1,19)</td><td>23</td><td>8,77 (1,34)</td><td><0,0001</td><td>1,35 [0,85; 1,93]</td></tr><tr><td>Woche 3</td><td>46</td><td>10,55 (1,31)</td><td>22</td><td>8,78 (1,53)</td><td><0,0001</td><td>1,26 [0,74; 1,87]</td></tr><tr><td>Woche 4</td><td>52</td><td>10,77 (1,59)</td><td>24</td><td>8,67 (1,41)</td><td><0,0001</td><td>1,35 [0,85; 1,93]</td></tr><tr><td>Woche 6</td><td>50</td><td>10,68 (1,48)</td><td>24</td><td>8,65 (1,09)</td><td><0,0001</td><td>1,47 [0,96; 2,07]</td></tr><tr><td>Woche 8</td><td>46</td><td>10,37 (1,59)</td><td>24</td><td>8,71 (1,25)</td><td><0,0001</td><td>1,11 [0,61; 1,68]</td></tr><tr><td>Woche 10</td><td>38</td><td>10,68 (1,41)</td><td>22</td><td>8,48 (1,42)</td><td><0,0001</td><td>1,54 [0,98; 2,20]</td></tr><tr><td>Woche 12</td><td>47</td><td>10,59 (1,51)</td><td>24</td><td>8,62 (1,10)</td><td><0,0001</td><td>1,41 [0,90; 2,01]</td></tr><tr><td>Woche 13*</td><td>42</td><td>10,64 (1,58)</td><td>21</td><td>9,66 (1,05)</td><td>n.d.</td><td>0,68 [0,15; 1,25]</td></tr><tr><td>Woche 14*</td><td>45</td><td>10,66 (1,79)</td><td>22</td><td>10,69 (1,66)</td><td>n.d.</td><td>-0,02 [-0,54; 0,50]</td></tr><tr><td>Woche 15*</td><td>40</td><td>10,56 (1,60)</td><td>19</td><td>10,71 (1,43)</td><td>n.d.</td><td>-0,10 [-0,66; 0,46]</td></tr></table> * Nach Ende der TP1 zu Woche 12 erfolgte im Placebo-Arm die Umstellung von Placebo + C5-Inhibitor auf eine Therapie mit Danicopan + C5-Inhibitor. Hgb: Hämoglobin; KI: Konfidenzintervall; n.d.: nicht durchgeführt; SD: Standardabweichung Zur Verdeutlichung der oben genannten Aspekte hat Alexion daher im finalen CSR, welcher dem G-BA am 18.07.2024 übermittelt wurde, die Analyse der Wirksamkeitsendpunkte sowohl basierend auf dem mFAS als auch dem FAS (ITT-Population) vorgelegt. Wie vom G-BA bereits angemerkt, ergibt sich aufgrund der 3 Patienten Abweichung zwischen mFAS und FAS keine wesentliche Veränderung der Wirksamkeitsergebnisse (siehe Tabelle 2).	Zeitpunkt	Danicopan + C5-Inhibitor (N = 57)		Placebo + C5-Inhibitor (N = 26)		Veränderung zu Baseline, MMRM p-Wert	Hedges'g [95 % KI]	n	Hgb (SD) in g/dl	n	Hgb (SD) in g/dl	Baseline	57	7,67 (0,95)	26	7,90 (1,04)	-	-0,23 [-0,71; 0,23]	Woche 1	50	9,86 (1,17)	23	8,81 (1,55)	<0,0001	0,80 [0,30; 1,34]	Woche 2	55	10,46 (1,19)	23	8,77 (1,34)	<0,0001	1,35 [0,85; 1,93]	Woche 3	46	10,55 (1,31)	22	8,78 (1,53)	<0,0001	1,26 [0,74; 1,87]	Woche 4	52	10,77 (1,59)	24	8,67 (1,41)	<0,0001	1,35 [0,85; 1,93]	Woche 6	50	10,68 (1,48)	24	8,65 (1,09)	<0,0001	1,47 [0,96; 2,07]	Woche 8	46	10,37 (1,59)	24	8,71 (1,25)	<0,0001	1,11 [0,61; 1,68]	Woche 10	38	10,68 (1,41)	22	8,48 (1,42)	<0,0001	1,54 [0,98; 2,20]	Woche 12	47	10,59 (1,51)	24	8,62 (1,10)	<0,0001	1,41 [0,90; 2,01]	Woche 13*	42	10,64 (1,58)	21	9,66 (1,05)	n.d.	0,68 [0,15; 1,25]	Woche 14*	45	10,66 (1,79)	22	10,69 (1,66)	n.d.	-0,02 [-0,54; 0,50]	Woche 15*	40	10,56 (1,60)	19	10,71 (1,43)	n.d.	-0,10 [-0,66; 0,46]	
Zeitpunkt	Danicopan + C5-Inhibitor (N = 57)		Placebo + C5-Inhibitor (N = 26)		Veränderung zu Baseline, MMRM p-Wert	Hedges'g [95 % KI]																																																																																											
	n	Hgb (SD) in g/dl	n	Hgb (SD) in g/dl																																																																																													
Baseline	57	7,67 (0,95)	26	7,90 (1,04)	-	-0,23 [-0,71; 0,23]																																																																																											
Woche 1	50	9,86 (1,17)	23	8,81 (1,55)	<0,0001	0,80 [0,30; 1,34]																																																																																											
Woche 2	55	10,46 (1,19)	23	8,77 (1,34)	<0,0001	1,35 [0,85; 1,93]																																																																																											
Woche 3	46	10,55 (1,31)	22	8,78 (1,53)	<0,0001	1,26 [0,74; 1,87]																																																																																											
Woche 4	52	10,77 (1,59)	24	8,67 (1,41)	<0,0001	1,35 [0,85; 1,93]																																																																																											
Woche 6	50	10,68 (1,48)	24	8,65 (1,09)	<0,0001	1,47 [0,96; 2,07]																																																																																											
Woche 8	46	10,37 (1,59)	24	8,71 (1,25)	<0,0001	1,11 [0,61; 1,68]																																																																																											
Woche 10	38	10,68 (1,41)	22	8,48 (1,42)	<0,0001	1,54 [0,98; 2,20]																																																																																											
Woche 12	47	10,59 (1,51)	24	8,62 (1,10)	<0,0001	1,41 [0,90; 2,01]																																																																																											
Woche 13*	42	10,64 (1,58)	21	9,66 (1,05)	n.d.	0,68 [0,15; 1,25]																																																																																											
Woche 14*	45	10,66 (1,79)	22	10,69 (1,66)	n.d.	-0,02 [-0,54; 0,50]																																																																																											
Woche 15*	40	10,56 (1,60)	19	10,71 (1,43)	n.d.	-0,10 [-0,66; 0,46]																																																																																											

Tabelle 2: Ergebnisse des primären und vier der sekundären Endpunkte im Vergleich zwischen den Analysesets der Studie ALPHA zu Woche 12 (TP1)

TP1	IA1 IA Set (n=63)	IA3 mFAS (n=83)	finale Analyse FAS (n=86)
Veränderung des Hämoglobinwertes gegenüber Baseline			
ΔLS mean [95% KI] in g/dl	2,444 [1,69; 3,199] p<0,0001	2,402 [1,675; 3,129] p<0,0001	2,346 [1,631; 3,061] p<0,0001
Anteil der Patient:innen mit einem Anstieg des Hämoglobinwertes von ≥ 2 g/dl			
Anteil [95% KI] in %	46,9 [29,2; 64,7] p<0,0001	46,9 [31,5; 62,4] p<0,0001	47,5 [32,6; 62,4] p<0,0001
Anteil Patient:innen mit Transfusionsvermeidung			
Anteil [95% KI] in %	41,7 [22,7; 60,8] p=0,0004	46,4 [29,3; 63,5] p<0,0001	48,4 [31,8; 64,9] p<0,0001
Veränderung der FACIT-Fatigue-Skala			
ΔLS Mean [95% KI] in Punkten	6,12 [2,33; 9,91] p=0,0021	5,71 [2,56; 8,86] p=0,0006	5,79 [2,68; 8,89] p=0,0004
Veränderung der absoluten Retikulozytenzahl gegenüber Baseline			
ΔLS Mean [95% KI] in 10 ⁹ /l	-87,2 [-56,7; -117,7] p<0,0001	-89,6 [-60,8; -118,5] p<0,0001	-91,7 [-63,4; -120,1] p<0,0001

IA Set: Analysepopulation der Wirksamkeitsendpunkte in den Interimsanalysen

mFAS: Analysepopulation unter Ausschluss der Teilnehmer, die vorzeitig den Wechsel von Placebo zu Danicopan vollzogen haben.

FAS: Primärpopulation für alle Wirksamkeitsanalysen; Analysen nach dem ITT-Prinzip (nach den Behandlungsgruppen, denen die Teilnehmer nach dem Zufallsprinzip zugewiesen wurden).

ΔLS: Differenz der Least Square Mean-Werte; IA: Interimsanalyse; IA Set: Interims-Analyse Set; ITT: Intention-to-treat Population; (m)FAS: (modifiziertes) Full Analysis Set; TP1: Treatment Period 1

Die Gegenüberstellung der Ergebnisse des primären und der vier wichtigsten sekundären Endpunkte für die TP1 (siehe Tabelle 2) waren sehr konsistent mit nur geringen Abweichungen zwischen den Analysen des Interims-Analyse Set (n=63) in der IA1, der mFAS (n=83) in der für die Nutzenbewertung vorgelegten IA3 und des FAS (ITT-Population) (n=86) des finalen Studienberichts. Für die Nutzenbewertung ergaben sich keinerlei relevante Unterschiede zwischen den Auswertungen, die einheitlich den Vorteil der Zusatztherapie mit Danicopan unterstreichen. Aus Sicht von Alexion ist daher nicht von einer Verzerrung aufgrund des verwendeten Analysesets auszugehen.

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Zum Zeitpunkt der Entblindung nach der IA1 (08.09.2022) befanden sich noch 7 der 57 Patienten des Danicopan-Arms und 3 der 29 Patienten des Placebo-Arms unter Behandlung in der TP1. Die mediane Behandlungsdauer zum Zeitpunkt der Entblindung betrug für die sieben Patienten unter Danicopan 6,7 Wochen (Min: 3,1; Max: 11,6) und für die drei Patienten im Placebo-Arm 4,7 Wochen (Min: 2,1; Max: 7,9; siehe Listing 16.2.4.11) (4). Alexion kann die durch den G-BA hingewiesene Unsicherheit hinsichtlich einer unverblindeten Erhebung bei den sieben Patienten im Danicopan-Arm prinzipiell nachvollziehen, weist jedoch auf die objektive Operationalisierung der Erfassung von Hb- und Retikulozyten-Werten sowie die damit verbundenen Endpunkte der Transfusionsvermeidung hin, die keinem subjektiven Einfluss unterworfen sind. Hinsichtlich der patientenberichteten Endpunkte sieht Alexion dagegen die Einwände des G-BA hinsichtlich eines erhöhten Verzerrungspotentials aufgrund der Entblindung als begründet an. Durch die jedoch relativ weit vorangeschrittene mediane Behandlungsdauer von 6,7 Wochen innerhalb der TP1 der betroffenen Patienten würde dies lediglich die Erhebungszeitpunkte zu Woche 8 und Woche 12 für die in der Studie ALPHA verwendeten Fragebögen betreffen. In den Rohdaten ist bei diesen Patienten jedoch keine systematische Verbesserung der Punktezahlen dieser Zeitpunkte gegenüber Woche 2 und 4 zu beobachten (siehe Listing 16.2.5.2.2) (4). Zudem ist für einen der betroffenen Patienten kein	

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Wert zu Baseline dokumentiert und dieser damit ohnehin nicht Teil der Analyse. Eine potenziell mögliche ungewollte Entblindung des Studienpersonals im Studienverlauf hinsichtlich der Zuteilung zur Behandlungsgruppe (Danicopan vs. Placebo) war bei Kenntnis patientenindividueller Laborparameter (z. B. zeitlicher Verlauf der Hb-Werte) oder anderer Anhaltspunkte grundsätzlich denkbar. Der Kritikpunkt trifft allerdings im Wesentlichen auf alle klinischen Studien mit messbarem Behandlungseffekt zu, insbesondere bei schnell oder abrupt einsetzendem Wirkeintritt, wie er für Danicopan belegt ist oder Studien mit differenziellem Nebenwirkungsprofil zwischen den Studienarmen. Die Argumentation des G-BA ist insoweit stichhaltig, dass patientenindividuelle Hb-Werte in der Studie ALPHA nicht verblindet erhoben wurden und in der Indikation als zentraler Parameter für das Monitoring des Krankheitsverlaufs sowie als Grundlage für Therapieentscheidungen herangezogen wurden. Trotz der möglichen Kenntnis des Studienpersonals in Bezug auf die r patientenindividuellen Hb-Werte, ist aus Sicht von Alexion, aufgrund der objektiven Operationalisierung der in der Studie ALPHA erhobenen Endpunkte, der aktiv kontrollierten und doppelt verblindeten TP1, der Berücksichtigung der GCP-Richtlinien und der Berufung eines unabhängigen DMC sowie aufgrund der konsistenten Ergebnisse zwischen der noch verblindet ausgewerteten IA1 und nachfolgenden Analysen nicht von einer systematischen Verzerrung auf Endpunktebene auszugehen.	

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Zu den Responderanalysen der PRO sei auf die Diskussion unter Abschnitt 3. Nachreichung Responderanalysen patientenberichteter Endpunkte (PRO) auf Seite 60 verwiesen. Analog den Ausführungen der EMA-Leitlinie wurden zur Auswertung des primären Endpunktes die Stratifizierungsfaktoren aus der Randomisierung als Kovariate berücksichtigt (5). Die Auswertung der sekundären Endpunkte erfolgte analog. Die Auswertung der Verträglichkeitsendpunkte erfolgte unstratifiziert und anhand der erhaltenen Studienmedikation. Es wurden zudem Subgruppenanalysen durchgeführt, welche die Stratifizierungsmerkmale abdeckten. Untersuchungen der Stratifikationsfaktoren erfolgten für die siDie aufgetretenen unerwünschten Ereignisse (UE) wurden im zugeordneten Studienarm ausgewertet. UE, die nach der Entblindung bei den drei Placebo-Patienten mit frühzeitiger Beendigung der TP1 auftraten, wurden vor Entblindung entsprechend im Placebo-Arm ausgewertet. Da diese Patienten nach Entblindung und Beginn der Danicopan-Therapie direkt in TP2 übergingen, wurden nachfolgend aufgetretene UE innerhalb der TP2 ausgewertet. Zusammenfassend sieht Alexion das Verzerrungspotential der Studie und deren Endpunkte in der TP1 weiterhin als jeweils „niedrig“ an.	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.18 Z. 12 ff S.19 Z.1-3 S. 40 Z. 13– 18 S.19 Z.4-6 S.19 Z. 7-20	2. Validität des patientenrelevanten Endpunktes Transfusionsvermeidung <u>Anmerkung:</u> Der G-BA sieht den Endpunkt Transfusionsvermeidung in der Indikation der PNH als patientenrelevant an, bemängelt in seiner Nutzenbewertung jedoch die Validität der Operationalisierung sowie die Patientenrelevanz in der Studie ALPHA. Exemplarisch stellt er das Vorgehen von Alexion in Frage, Patienten entsprechend dem präspezifizierten Kriterium von < 7 g Hb je dl Blut und ohne Vorhandensein von Symptomen als Non-Responder zu werten. Zudem lägen keine Informationen vor, wie häufig eine Bewertung des Transfusionsgeschehens fehlte. Daher sei nicht abschließend bewertbar, ob die studienspezifischen Kriterien für eine Transfusion als angemessen betrachtet werden können. Aussagen zur langfristigen Vermeidung von Transfusionen würden abschließend ebenfalls nicht vorliegen. Weiterhin weist der G-BA auf das Fehlen einer Sensitivitätsanalyse in den für die Nutzenbewertung eingereichten Unterlagen hin, bei der lediglich Patienten, die die Studienbehandlung aufgrund mangelnder Wirksamkeit abbrechen, als Non-Responder ("transfundiert") klassifiziert wurden. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u>	Der Endpunkt Transfusionsfreiheit während der TP1 beschreibt den Anteil der Patientinnen und Patienten, der ab Baseline bis Woche 12 keine Transfusion benötigte. Bei Erfüllung eines der folgenden Kriterien war laut Studienprotokoll eine Transfusion mit Erythrozytenkonzentraten (EK) indiziert: • Hb-Wert von < 7 g/dl, unabhängig vom Vorhandensein klinischer Anzeichen oder von Symptomen • Hb-Wert von < 9 g/dl mit Anzeichen oder Symptomen von ausreichendem Schweregrad, um eine Transfusion zu rechtfertigen. Viele Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet benötigen regelmäßig Transfusionen. Eine langfristige bzw. nachhaltige Vermeidung von Transfusionen (Transfusionsfreiheit bzw. langfristige Transfusionsvermeidung) unter Einhaltung eines definierten Mindestwertes an Hämoglobin stellt im vorliegenden Anwendungsgebiet ein relevantes Therapieziel dar, mit dem eine Kontrolle der Anämie und von anämiebedingten Symptomen bei gleichzeitigem Verzicht auf Transfusionen erreicht wird. Somit kann eine langfristige Transfusionsfreiheit einen patientenrelevanten Endpunkt im vorliegenden Anwendungsgebiet darstellen. Bei der PNH handelt es sich um eine chronische Erkrankung. Aus einer Transfusionsfreiheit nach lediglich 12 Wochen gemäß der vergleichenden Erhebung in der TP1 lassen sich somit keine Aussagen zur langfristigen Vermeidung von Transfusionen ableiten. Zudem wurden vorliegend

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Der Endpunkt Transfusionsvermeidung wurde in der Studie ALPHA adäquat operationalisiert, die spezifischen Kriterien entsprechen den Empfehlungen der Querschnittsleitlinie zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten (6). Die Sensitivitätsanalyse bestätigt die Ergebnisse der Primäranalyse. Durch die Zusatztherapie mit Danicopan konnte bei 59 % der Patienten von Tag 1 bis Woche 72 durchgehend eine Transfusionsvermeidung erreicht werden, was den langfristigen Effekt von Danicopan bestätigt. <u>Alexion begründet dies wie folgt:</u> Die für Transfusionen präspezifizierten Kriterien entsprechen, wie der G-BA bestätigt, weitgehend den Empfehlungen der Querschnittsleitlinie zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten (6). Da diese auch als Grundlage für Transfusionen bei PNH-Patienten im deutschen Versorgungskontext dienen, ist davon auszugehen, dass diese Kriterien als angemessen zu beurteilen sind. In der Studie ALPHA erfolgte die Dokumentation der Transfusion bei jeder Visite (3). Die Vermeidung von Transfusionen ist ein patientenrelevanter Endpunkt, da häufige Transfusionen Nebenwirkungen wie eine Eisenüberladung mit sich bringen können, was wiederum eine Chelatortherapie und deren renale Nebenwirkungen mit sich bringen kann (7). Berücksichtigt man die Haltbarkeit von transfundierten Erythrozyten von maximal 8 Wochen, so ist eine Transfusionsfreiheit	Patientinnen und Patienten, welche die im Studienprotokoll festgelegten Kriterien für eine Transfusion erfüllten, als transfundiert gewertet, unabhängig davon, ob eine Transfusion verabreicht wurde. Somit wurden Personen als Nonresponder („transfundiert“) gewertet, wenn sie die Kriterien zur Transfusion erfüllten, aber tatsächlich keine Transfusion erhielten. Die Ergebnisse zum Endpunkt Transfusionsfreiheit sind daher im vorliegenden Fall nicht bewertbar und somit nicht geeignet, um das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren. Der Endpunkt wird nur ergänzend dargestellt.

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	von 12 Wochen als patientenrelevant einzuschätzen und der Zeitraum bereits von 12 Wochen als ausreichend einzustufen, um daraus einen patientenrelevanten Nutzen abzuleiten (6). Zum Datenschnitt vom 31.03.2023 (IA3) zeigte sich, dass unter Danicopan als Zusatztherapie bis Woche 12 insgesamt 78,9 % der Patienten keine Transfusionen mehr benötigten. Im Vergleichsarm, unter alleiniger Therapie mit einem C5-Inhibitor war dies nur bei einem Drittel der Patienten (30,8 %) der Fall ($p < 0,0001$). In der nun vorliegenden finalen Analyse zeigte sich bei 65 % der Patienten im Danicopan-Arm eine durchgehende Transfusionsvermeidung zwischen Tag 1 und Woche 48 und bei 59 % der Patienten von Tag 1 bis Woche 72 (8). Der G-BA stellte fest, dass die für die IA3 vorgelegten Ergebnisse eine Sensitivitätsanalyse zur Transfusionsvermeidung für die TP1 nicht umfasst hat. Diese Analyse ist jedoch im finalen CSR enthalten. Die Ergebnisse sind konsistent mit der Primäranalyse und zeigen auch hier den statistisch signifikanten Vorteil der Zusatztherapie mit Danicopan auf die Transfusionsvermeidung (81 % der Patienten mit Transfusionsvermeidung im Danicopan-Arm und 38 % im Placebo-Arm; $p < 0,0001$), wie in Tabelle 3 dargestellt (8).	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																												
	Tabelle 3: Ergebnisse des Endpunktes Transfusionsvermeidung bis Woche 12 (TP1). finale Analyse (8). <table><tr><th rowspan="2">Transfusionsvermeidung bis Woche 12</th><th colspan="2">Danicopan + C5-Inhibitor</th><th colspan="2">Placebo + C5-Inhibitor</th><th rowspan="2">Behandlungsunterschied Anteil an Patienten mit Transfusionsvermeidung in % [95% KI] p-Wert</th></tr><tr><th>Patienten ohne Transfusion n/N</th><th>Anteil Patienten ohne Transfusion in % [95% KI]</th><th>Patienten ohne Transfusion n/N</th><th>Anteil Patienten ohne Transfusion in % [95% KI]</th></tr><tr><td>Transfusionsvermeidung^a</td><td>45/57</td><td>78,9 [66,1; 88,6]</td><td>8/29</td><td>27,6 [12,7; 47,2]</td><td>48,4 [31,8; 64,9] p<0,0001</td></tr><tr><td>Sensitivitätsanalyse I Transfusionsvermeidung^b</td><td>46/57</td><td>80,7 [68,1; 90,0]</td><td>11/29</td><td>37,9 [20,7; 57,7]</td><td>42,7 [25,8; 59,7] p<0,0001</td></tr><tr><td>Sensitivitätsanalyse II Transfusionsvermeidung^c</td><td>45/57</td><td>78,9 [66,1; 88,6]</td><td>9/29</td><td>31,0 [15,3; 50,8]</td><td>45,9 [29,1; 62,7] p<0,0001</td></tr></table> a: in der Hauptanalyse wurden Patienten, die während TP1 aus der Studie ausschieden, als Non-Responder gewertet und der Gruppe zugerechnet, die Transfusionen benötigte. b: Nur Patienten, die TP1 wegen mangelnder Wirksamkeit aus der Studie ausschieden, galten als Non-Responder und wurden der Gruppe zugerechnet, die Transfusionen benötigte. c: Bei Patienten, die nach der positiven Zwischenanalyse und DMC-Empfehlung frühzeitig von TP1 auf TP2 umgestellt wurden, wurde wie im SAP Addendum beschrieben, der Status der Transfusionsvermeidung für TP1 auf der Grundlage der verfügbaren Daten bewertet.	Transfusionsvermeidung bis Woche 12	Danicopan + C5-Inhibitor		Placebo + C5-Inhibitor		Behandlungsunterschied Anteil an Patienten mit Transfusionsvermeidung in % [95% KI] p-Wert	Patienten ohne Transfusion n/N	Anteil Patienten ohne Transfusion in % [95% KI]	Patienten ohne Transfusion n/N	Anteil Patienten ohne Transfusion in % [95% KI]	Transfusionsvermeidung ^a	45/57	78,9 [66,1; 88,6]	8/29	27,6 [12,7; 47,2]	48,4 [31,8; 64,9] p<0,0001	Sensitivitätsanalyse I Transfusionsvermeidung ^b	46/57	80,7 [68,1; 90,0]	11/29	37,9 [20,7; 57,7]	42,7 [25,8; 59,7] p<0,0001	Sensitivitätsanalyse II Transfusionsvermeidung ^c	45/57	78,9 [66,1; 88,6]	9/29	31,0 [15,3; 50,8]	45,9 [29,1; 62,7] p<0,0001	
Transfusionsvermeidung bis Woche 12	Danicopan + C5-Inhibitor		Placebo + C5-Inhibitor		Behandlungsunterschied Anteil an Patienten mit Transfusionsvermeidung in % [95% KI] p-Wert																									
	Patienten ohne Transfusion n/N	Anteil Patienten ohne Transfusion in % [95% KI]	Patienten ohne Transfusion n/N	Anteil Patienten ohne Transfusion in % [95% KI]																										
Transfusionsvermeidung ^a	45/57	78,9 [66,1; 88,6]	8/29	27,6 [12,7; 47,2]	48,4 [31,8; 64,9] p<0,0001																									
Sensitivitätsanalyse I Transfusionsvermeidung ^b	46/57	80,7 [68,1; 90,0]	11/29	37,9 [20,7; 57,7]	42,7 [25,8; 59,7] p<0,0001																									
Sensitivitätsanalyse II Transfusionsvermeidung ^c	45/57	78,9 [66,1; 88,6]	9/29	31,0 [15,3; 50,8]	45,9 [29,1; 62,7] p<0,0001																									

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 32 Z. 4 ff S.54 Z.22–24 S.54 Z.39–43 S.55 Z.33	3. Nachreichung Responderanalysen patientenberichteter Endpunkte (PRO) <u>Anmerkung:</u> Der G-BA stellt in seiner Nutzenbewertung fest, dass für die IA3 keine Responderanalysen zu den PRO im Dossier vorgelegt wurden. Der G-BA merkt weiterhin an, dass gemäß SAP für die Endpunkte FACIT-Fatigue und EORTC-QLQ-C30 nur Verbesserungen, nicht aber auch mögliche Verschlechterungen geplant waren. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Unter der Zusatztherapie mit Danicopan zeigten sich bedeutende statistisch signifikante und klinisch hoch relevante Vorteile bei den patientenberichteten Endpunkten sowohl im Rahmen der Symptomatik, des Gesundheitszustandes und auch der Lebensqualität. Dies konnte nebst den Mixed effect Model Repeat Measurement (MMRM)-Analysen auch in den Responderanalysen beobachtet werden. <u>Alexion begründet dies wie folgt:</u> Wie zuvor beschrieben waren die im SAP präspezifizierten Responderanalysen für die Auswertung der PRO in Form von sekundären sowie explorativen Endpunkten vorgesehen und wurden	Der pharmazeutische Unternehmer legt in seiner schriftlichen Stellungnahme zum FACIT-Fatigue (wie auch zu den weiteren patientenberichteten Endpunkten) sowohl Responderanalysen zur Verbesserung sowie zur Verschlechterung vor. Bei der Responderanalyse zur Verbesserung zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied. In der Responderanalyse zur Verschlechterung zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Danicopan. Die Ergebnisse sind gleichwohl aufgrund der Unsicherheiten der Studie ALPHA nicht bewertbar und somit nicht geeignet, das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren. Die Symptomatik der Patientinnen und Patienten wurde in der Studie ALPHA mittels der Symptomskalen des Fragebogens EORTC-QLQ-C30 erhoben. Der EORTC QLQ-C30 ist ein generisches Messinstrument zur Erhebung der Symptomatik und Lebensqualität von Patientinnen und Patienten mit onkologischen Erkrankungen. Die Relevanz einzelner Items des Fragebogens für die Symptomatik des vorliegenden Anwendungsgebietes ist unklar. Die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 werden daher nicht für die vorliegende Bewertung herangezogen. Der Gesundheitszustand der Patientinnen und Patienten wurde in der Studie ALPHA mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D Fragebogens erhoben.

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	für die Auswertung in der IA3 daher auch für den dazugehörigen CSR oder im Rahmen der European Medicines Agency (EMA)-Analysen nicht durchgeführt. Die Responderanalysen sind jedoch in der finalen Analyse vorhanden und liegen dem G-BA in Form des finalen CSR bereits vor. Da im SAP die Auswertung der PRO als Veränderungen gegenüber Baseline in Form von MMRM-Analysen präspezifiziert war und zudem die für die Responderanalysen präspezifizierten Responsekriterien nicht denen des vom IQWiG definierten 15 %-Kriteriums entsprachen, wurden im Einklang mit dem IQWiG-Methodenpapier Analysen der kontinuierlichen Daten im Dossier herangezogen und für die Relevanzbewertung auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen in Form von Hedges' g zurückgegriffen (9). Im Rahmen der Stellungnahme werden nun die Responderanalysen sowohl der Verschlechterung als auch der Verbesserung für die PROs nachgereicht (4). Übersicht der Ergebnisse: Responderanalysen zur „Verschlechterung“ bis Woche 12	Bei der Responderanalyse zur Verbesserung zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied. In der Responderanalyse zur Verschlechterung zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Danicopan. Die Ergebnisse sind gleichwohl aufgrund der Unsicherheiten der Studie ALPHA nicht bewertbar und somit nicht geeignet, das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren. Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität aus der Studie ALPHA liegen anhand der Funktionsskalen und der Skala zum globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 vor. In den Responderanalysen zur Verbesserung zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Danicopan in der Skala zur körperlichen Funktion. In den Responderanalysen zur Verschlechterung zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Danicopan in den Skalen zur körperlichen Funktion, Rollenfunktion und emotionalen Funktion. Die Ergebnisse sind gleichwohl aufgrund der Unsicherheiten der Studie ALPHA nicht bewertbar und somit nicht geeignet, das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren.

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Bezüglich des Anteils an Patienten mit Verschlechterung wichtiger Symptome der PNH, die als Zeichen eines Fortschreitens der Erkrankung zu interpretieren sind, zeigten sich in mehreren Kategorien (FACIT-Fatigue-Score, Fatigue, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, VAS) signifikante Vorteile bei den Patienten, die mit Danicopan als Zusatztherapie behandelt wurden. Dieser deutlich vorteilhafte Einfluss auf die Morbidität schlug sich auch in einer signifikanten reduzierten Verschlechterung von drei der fünf Subskalen der Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30 Körperliche Funktion, Rollenfunktion, Emotionale Funktion) nieder. In keiner Kategorie zeigten sich hinsichtlich einer Verschlechterung Nachteile einer Behandlung mit Danicopan.	

Tabelle 4: Ergebnisse der Responderanalysen zur „Verschlechterung“ bis Woche 12 in der Studie ALPHA des FAS (ITT-Population) (n=86). finale Analyse

<u>Verschlechterung in TP1</u>	Danicopan + C5-Inhibitor (N = 57) Patienten mit Verschlechterung n (%)	Placebo + C5-Inhibitor (N = 29) Patienten mit Verschlechterung n (%)	RR [95% KI]; p-Wert
Fragebogen Skala			
FACIT Fatigue ^a	0	3 (10,3)	0,00 [0,00; 0,76]; 0,0357
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen^b			
Fatigue	5 (8,8)	8 (27,6)	0,32 [0,09; 0,90]; 0,0287
Übelkeit und Erbrechen	4 (7,0)	4 (13,8)	0,51 [0,12; 2,17]; 0,4340
Schmerzen	8 (14,0)	6 (20,7)	0,68 [0,26; 2,03]; 0,5386
Dyspnoe	2 (3,5)	8 (27,6)	0,13 [0,02; 0,52]; 0,0021
Schlaflosigkeit	2 (3,5)	7 (24,1)	0,15 [0,02; 0,63]; 0,0060
Appetitverlust	6 (10,5)	5 (17,2)	0,61 [0,19; 2,04]; 0,4965
Obstipation	4 (7,0)	4 (13,8)	0,51 [0,12; 2,17]; 0,4340
Diarrhö	5 (8,8)	2 (6,9)	1,27 [0,26; 10,65] 1,0000
Finanz, Schwierigkeiten	4 (7,0)	3 (10,3)	0,68 [0,15; 4,93]; 0,6836
EQ-5D VAS ^a	0	3 (10,3)	0,00 [0,00; 0,76]; 0,0357
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen^b			
Globaler Gesundheitsstatus	4 (7,0)	5 (17,2)	0,41 (0,10; 1,63); 0,1578
Körperliche Funktion	0	5 (17,2)	0,00 (0,00; 0,40); 0,0034
Rollenfunktion	7 (12,3)	9 (31,0)	0,40 (0,15; 1,01); 0,0439
Emotionale Funktion	1 (1,8)	4 (13,8)	0,13 (0,01; 0,90); 0,0423
Kognitive Funktion	6 (10,5)	7 (24,1)	0,44 (0,15; 1,36); 0,1174
Soziale Funktion	3 (5,3)	5 (17,2)	0,31 (0,04; 1,34); 0,1127
WPAI:ANS ^a	5 (8,8)	5 (17,2)	0,51 [0,15; 1,76]; 0,2943

a: Responseschwelle von 15 % der Skalenspannweite

b: Responseschwelle von 10 % der Skalenspannweite

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; ITT: Intention-to-treat Population; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko; TP1: Treatment Period ; WPAI:ANS: Work Productivity and Activity Impairment:Anemic Symptoms

Responderanalysen zur „Verbesserung“ bis Woche 12

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Bezüglich des Anteils der Patienten mit Verbesserung von Symptomen und Zeichen der PNH sowie der Lebensqualität unter der Danicopan-Therapie bestätigten sich ganz überwiegend die unter „Verschlechterung“ gelisteten Vorteile, allerdings mit einer Ausnahme ohne statistische Signifikanz. Diese Ausnahme war die Subskala „Körperliche Funktion“ der Lebensqualität, in der sich auch hier eine signifikante Verbesserung zeigte. Der in dieser Analyse einzige gezeigte Nachteil – oder, genauer gesagt, der nicht vorhandene Vorteil – fand sich bei der Diarrhoe. Diese Beobachtung wurde jedoch nicht im Rahmen der Sicherheitsauswertungen bestätigt.	

Tabelle 5: Ergebnisse der Responderanalysen zur Verbesserung bis Woche 12 (TP1) in der Studie ALPHA des FAS (ITT-Population) (n=86). finale Analyse

Verbesserung in TP1	Danicopan + C5-Inhibitor [N = 57] Patienten mit Verbesserung n [%]	Placebo + C5-Inhibitor [N = 29] Patienten mit Verbesserung n [%]	RR [95% KI]; p-Wert
Fragebogen Skala			
FACIT Fatigue ^a	22 (38,6)	8 (27,6)	1,40 [0,74; 3,64]; 0,3481
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen^b			
Fatigue	31 (54,4)	11 (37,9)	1,43 [0,87; 2,95]; 0,1756
Übelkeit und Erbrechen	2 (3,5)	3 (10,3)	0,34 [0,03; 2,03]; 0,3300
Schmerzen	11 (19,3)	8 (27,6)	0,70 [0,31; 1,70]; 0,4175
Dyspnoe	27 (47,4)	8 (27,6)	1,72 [0,92; 5,17]; 0,1048
Schlaflosigkeit	15 (26,3)	6 (20,7)	1,27 [0,57; 4,44]; 0,6083
Appetitverlust	11 (19,3)	4 (13,8)	1,40 [0,50; 7,56]; 0,7646
Obstipation	10 (17,5)	1 (3,4)	5,09 [0,87;133,81];0,0898
Diarrhö	4 (7,0)	7 (24,1)	0,29 [0,06; 0,91]; 0,0386
Finanz, Schwierigkeiten	7 (12,3)	5 (17,2)	0,71 [0,24; 2,24]; 0,5283
EQ-5D VAS ^a	20 (35,1)	5 (17,2)	2,04 [0,90; 7,61]; 0,1309
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen^b			
Globaler Gesundheitsstatus	26 (45,6)	11 (37,9)	1,20 [0,71; 2,32]; 0,6455
Körperliche Funktion	24 (42,1)	5 (17,2)	2,44 [1,01; 7,62]; 0,0294
Rollenfunktion	28 (49,1)	8 (27,6)	1,78 [0,95; 5,54]; 0,0671
Emotionale Funktion	13 (22,8)	6 (20,7)	1,10 [0,48; 3,42]; 1,0000
Kognitive Funktion	20 (35,1)	10 (34,5)	1,02 [0,55; 2,17]; 1,0000
Soziale Funktion	20 (35,1)	5 (17,2)	2,04 [0,90; 7,61]; 0,1309
WPAI:ANS ^a	26 (45,6)	9 (31,0)	1,47 [0,83; 3,49]; 0,2479

a: Responseschwelle von 15 % der Skalenspannweite

b: Responseschwelle von 10 % der Skalenspannweite

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; ITT: Intention-to-treat Population; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko; TP1: Treatment Period 1; WPAI:ANS: Work Productivity and Activity Impairment:Anemic Symptoms

Analyse der Mittelwertsveränderungen mittels MMRM-Analysen

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die im Dossier bereits gezeigten und neu für das FAS (ITT-Population) dargestellten MMRM-Analysen bestätigen den positiven Einfluss der zusätzlichen Danicopan-Gabe, der sich in den Responderanalysen zur Verschlechterung gezeigt hat, für die Kategorien FACIT-Fatigue-Score, Fatigue, Dyspnoe und Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30. In der Domäne der gesundheitsbezogenen Lebensqualität finden sich korrespondierende Vorteile bei der Körperlichen, Emotionalen und Sozialen Funktion sowie bezüglich des allgemeinen Gesundheitszustands anhand der EQ-5D VAS. Eine MMRM-Analyse für die Einschränkungen der Arbeitsproduktivität bzw. Aktivität anhand des WPAI-Fragebogens wurde nicht durchgeführt.	

Tabelle 6: Ergebnisse der MMRM-Analysen zu Woche 12 in der Studie ALPHA des FAS (ITT-Population) (n=86); finale Analyse

MMRM Analyse Woche 12	Danicopan + C5-Inhibitor (N = 57)	Placebo + C5-Inhibitor (N = 29)	Veränderung zu Baseline LS-Mean (SE) in Punkten [95 %-KI]	Veränderung zu Baseline LS-Mean (SE) in Punkten [95 %-KI]	ΔLS-Mean (SE) in Punkten [95 %-KI]; p-Wert
Fragebogen Skala					
FACIT Fatigue	8,13 [6,30; 9,96]	2,35 [-0,22; 4,91]	5,79 [2,68; 8,89]; 0,0040		Hedges'g [95 %-KI]: 0,76 [0,28; 1,28]
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen					
Fatigue	-15,76 [-21,33; -10,20]	-0,66 [-8,75; 7,43]	-15,10 [-24,78; -5,43]; 0,0026		Hedges'g [95 %-KI]: -0,84 [-1,37; -0,36]
Übelkeit und Erbrechen	1,48 [-2,08; 5,04]	1,56 [-3,64; 6,76]	-0,07 [-6,33; 6,18]; 0,9810		
Schmerzen	-2,57 [-8,39; 3,24]	2,76 [-5,79; 11,31]	-5,33 [-15,59; 4,92]; 0,3033		
Dyspnoe	-19,00 [-25,14; -12,85]	-6,09 [-15,06; 2,89]	-12,91 [-23,59; -2,22]; 0,0186		Hedges'g [95 %-KI]: -0,56 [-1,07; -0,08]
Schlaflosigkeit	-9,02 [-15,28; -2,76]	2,12 [-7,00; 11,24]	-11,14 [-22,02; -0,26]; 0,0449		Hedges'g [95 %-KI]: -0,50 [-1,01; -0,03]
Appetitverlust	-1,84 [-7,96; 4,28]	2,81 [-6,12; 11,74]	-4,64 [-15,42; 6,11]; 0,3921		
Obstipation	-1,87 [-7,38; 3,64]	6,95 [-1,05; 14,95]	-8,82 [-18,38; 0,74]; 0,0700		
Diarrhö	-0,77 [-4,55; 3,01]	-4,18 [-9,74; 1,37]	3,42 [-3,24; 10,07]; 0,3093		
Finanz, Schwierigkeiten	-2,40 [-8,22; 3,43]	-1,21 [-9,68; 7,25]	-1,18 [-11,29; 8,93]; 0,8165		
EQ-5D VAS	13,35 [9,10; 17,59]	5,97 [-0,18; 12,12]	7,38 [0,06; 14,70]; 0,0483		Hedges'g [95 %-KI]: 0,40 [-0,07; 0,90]
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen					
Globaler Gesundheitsstatus	11,62 [7,39; 15,84]	7,36 [1,22; 13,49]	4,26 [-3,07; 11,58]; 0,2503		
Körperliche Funktion	10,94 [7,26; 14,62]	-0,35 [-5,68; 4,98]	11,28 [4,87; 17,70]; 0,0008		Hedges'g [95 %-KI]: 1,10 [0,62; 1,65]
Rollenfunktion	13,67 [7,46; 19,88]	4,14 [-5,03; 13,32]	9,53 [-1,40; 20,46]; 0,0864		
Emotionale Funktion	7,86 [4,04; 11,67]	0,36 [-5,20; 5,93]	7,49 [0,85; 14,14]; 0,0276		Hedges'g [95 %-KI]: 0,63 [0,15; 1,15]
Kognitive Funktion	7,12 [2,88; 11,36]	2,03 [-4,14; 8,20]	5,09 [-2,29; 12,47]; 0,1736		
Soziale Funktion	10,99 [5,39; 16,59]	-4,12 [-12,24; 4,00]	15,11 [5,39; 24,83]; 0,0028		Hedges'g [95 %-KI]: 0,77 [0,29; 1,29]
WPAI:ANS ^a	-1,79 [-2,48; -1,11]	-0,40 [-1,40; 0,59]	-1,39 [-2,59; -0,19]; 0,0238		Hedges'g [95 %-KI]: -0,69 [-1,22; -0,21]

a: In der finalen Analyse der Wirksamkeitsendpunkte wurde die Auswertung des WPAI:ANS nicht durchgeführt. Die Darstellung der Ergebnisse des WPAI:ANS basieren auf den Ergebnissen der IA3. 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; ΔLS: Differenz der Least Square Mean-Werte; ITT: Intention-to-treat Population; TP1: Treatment Period 1; WPAI:ANS: Work Productivity and Activity Impairment:Anemic Symptoms

Zusammenfassung der Ergebnisse zu den PRO

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Insgesamt sind die Ergebnisse der Auswertung der PRO unabhängig von der angewendeten Methodik (Responderanalysen, MMRM) weitestgehend konsistent und zeigen ein deutlich besseres subjektives Empfinden bei den Patienten unter Danicopan-Therapie. Die Patienten leiden deutlich weniger unter typischen Symptomen der PNH wie Fatigue, Dyspnoe und Schlaflosigkeit und haben eine bessere Lebensqualität als Patienten, die ausschließlich mit einem C5-Inhibitor behandelt werden. Der einzige subjektiv berichtete „Nachteil“ der zusätzlichen Behandlung mit Danicopan findet sich im Bereich der Diarrhoe (Responderanalysen zur Verbesserung). Dieser ist allerdings mit Vorsicht zu interpretieren, da sich im Prüfarm zwar kein signifikanter Vorteil im Hinblick auf die Verbesserung dieses Symptoms zeigte (der aber angesichts des Verträglichkeitsprofils auch nicht zu erwarten gewesen wäre), aber auch kein signifikanter (oder auch nur quantitativ bemerkenswerter) Unterschied im Hinblick auf eine Verschlechterung. Das positive Gesamtbild der patientenberichteten Endpunkte lässt sich in einem deutlich positiven Einfluss auf die Symptomatik der PNH mit entsprechenden Auswirkungen auf die Lebensqualität zusammenfassen, der durch eventuelle therapiebedingte Nachteile nicht maßgeblich beeinträchtigt wird. Dies ist besonders im Hinblick darauf bemerkenswert, dass es sich bei der Behandlung mit Danicopan um eine Add-On-Therapie handelt.	

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 56 Z. 34-40	4. Durchbruchhämolyse <u>Anmerkung:</u> Der G-BA merkt an, dass die Zulassungsbehörde auf das Risiko einer Durchbruchhämolyse bei der PNH-Behandlung mit C5- oder C3-Inhibitoren verweist, welches bei verpasster Gabe oder abruptem Absetzen der Medikation besteht. In der TP1 sei zwar kein Hämolyseereignis aufgetreten, die kurze vergleichende Studiendauer sei jedoch nicht für eine abschließende Beurteilung geeignet. Des Weiteren sollen vergleichende Daten zu Langzeiteffekten von Danicopan auf die Endpunkte der Sicherheit nicht vorliegen. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Unter einer PNH-Behandlung mit Komplementinhibitoren besteht das Risiko einer Durchbruchhämolyse. Allerdings ist die Schwere dieser Durchbruchhämolyse unter Danicopan aufgrund der Add-on Therapie zu einem terminalen Komplementinhibitor deutlich geringer als unter C3-Inhibitoren. Darüber hinaus konnte in der Zulassungsstudie ALPHA zu Danicopan eine Durchbruchhämolyse in den seltensten Fällen beobachtet werden. <u>Alexion begründet dies wie folgt:</u>	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Durchbruchhämolyse gehören zu den schwerwiegendsten Komplikationen der PNH-Therapie und können je nach Schweregrad lebensbedrohlich sein. Bei der Durchbruchhämolyse kommt es trotz Behandlung mit Komplementinhibitoren zu einem Wiederauftreten der hämolytischen Krankheitsaktivität. Dies bedeutet, dass aufgrund einer unzureichenden Komplementinhibition die intravasale Hämolyse wieder aktiv ist und die Erythrozyten hämolysiert werden (LDH-Anstieg von $\geq 2 \times \text{ULN}$ bei vorheriger LDH-Kontrolle von $< 1,5 \times \text{ULN}$). Damit kann es zum Wiederauftreten der Symptome kommen. Zu den Symptomen und Zeichen zählen Fatigue, Hämoglobinurie, abdominale Schmerzen, Kurzatmigkeit (Dyspnoe) oder Anämie. Dabei kommt einem erhöhten Thromboserisiko die größte Bedeutung zu, da dieses mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert ist und die Einleitung von Notfallmaßnahmen erfordert. Grund für das Auftreten einer Durchbruchhämolyse sind meist Komplement-aktivierende Situationen wie Infektionen oder eine Schwangerschaft.	

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die Schwere einer Durchbruchhämolyse unterscheidet sich jedoch zwischen proximalen und terminalen Komplementinhibitoren (10). Die proximale Blockade von C3 (z.B. durch den C3-Inhibitor Pegcetacoplan) führt zu einer größeren Erholung der PNH-Erythrozytenpopulation (Erythrozyten ohne komplementinhibierende Oberflächenproteine) als bei einer C5-Blockade (C5-Inhibitoren Eculizumab oder Ravulizumab), sodass es bei einer unvollständigen C3-Blockade zu einer massiven Hämolyse der PNH-Population kommen kann. Im Gegensatz dazu ist die PNH-Population unter einer C5-Blockade kleiner und damit die Schwere der Hämolyse geringer (1).	

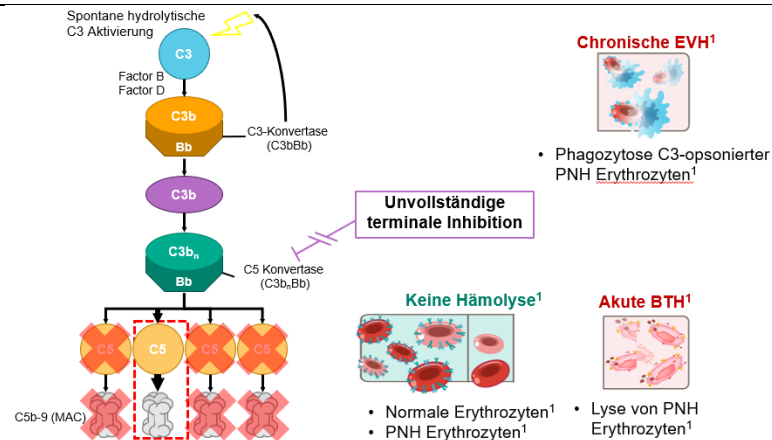


Abbildung 1: PNH mit unvollständiger C5-Blockade (terminal)

¹ Quelle: Modifiziert nach Notaro 2022 (1)

BTH: Durchbruchhämolyse; EVH: Extravasale Hämolyse; MAC: Membran-Angriffs-Komplex; PNH: Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie.

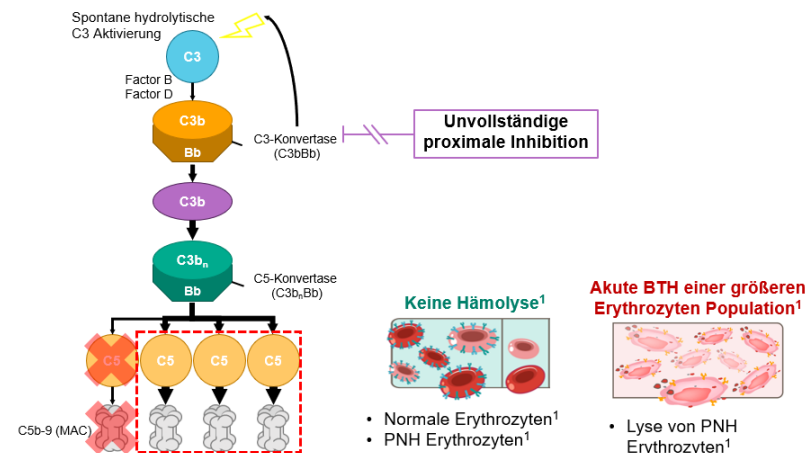


Abbildung 2: PNH mit unvollständiger C3-Blockade (proximal)

¹ Quelle: Modifiziert nach Notaro 2022 (1)

IVH: Intravasale Hämolyse; MAC: Membran-Angriffs-Komplex; PNH: Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie.

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Außerdem konnte im Vergleich der beiden C5-Komplementinhibitoren Eculizumab und Ravulizumab in zwei Phase 3 Studien (11, 12) ein Unterschied in der Anzahl der aufgetretenen Durchbruchhämolysen gezeigt werden. Es wurden weniger Durchbruchhämolysen bei Ravulizumab berichtet. Dies erklärt sich durch eine vollständige Inhibition von C5 durch Ravulizumab im Vergleich zu Eculizumab (13). Ravulizumab hat sich seit Zulassung daher als aktueller Therapiestandard in Deutschland etabliert. Da Danicopan nicht als Monotherapie, sondern ausschließlich in Kombination mit Ravulizumab (bzw. Eculizumab) eingesetzt wird, ist davon auszugehen, dass sich keine schwerwiegenden Durchbruchhämolysen zeigen, wie sie mittlerweile in der Versorgungsrealität unter C3-Inhibition mit Pegcetacoplan beobachtet wurden (14-16). Sollte eine Danicopan-Dosis verpasst werden, besteht durch den Kombinationspartner Eculizumab oder Ravulizumab immer noch eine effektive C5-Inhibition und damit eine Kontrolle der intravasalen Hämolyse und nur ein geringeres Risiko einer schwerwiegenden Durchbruchhämolyse. Die C5-Inhibition bildet somit das Sicherheitsnetz für Patienten bei der Behandlung mit Danicopan. Das niedrigere Risiko sowohl für das Auftreten als auch für den Schweregrad der Durchbruchhämolyse ist daher direkt auf den <i>Add-on Therapieansatz von Danicopan</i> zurückzuführen und gilt daher unabhängig der Länge der Studiendauer. Die Qualifizierung als Durchbruchhämolyse in der Studie ALPHA oblag der Einschätzung des Prüfarztes. Betrachtet man die Definition einer	

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Durchbruchhämolyse anlog der Studien zu Ravulizumab und Pegcetacoplan (LDH-Anstieg von $\geq 2 \times \text{ULN}$ bei vorheriger LDH-Kontrolle von $< 1,5 \times \text{ULN}$ ≥ 1 und neues oder sich verschlechterndes Symptom oder Anzeichen einer IVH) entwickelte sich bis zur IA3 bei einem Patienten eine Durchbruchhämolyse. Bis zur finalen Analyse wurde basierend auf diesen Kriterien bei einem weiteren Patienten eine Durchbruchhämolyse beobachtet.	
S. 17 Z. 2–8 S. 33 Z. 8–10	5. Patientenrelevanz des Endpunktes Veränderung des Hämoglobin-Wertes <u>Anmerkung:</u> Der G-BA berücksichtigt die Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung des Hb-Wertes von Baseline bis Woche 12“ in seiner Nutzenbewertung aufgrund seiner Einschätzung der fehlenden Patientenrelevanz lediglich ergänzend. Der G-BA begründet dies damit, dass der Endpunkt einen Laborparameter ohne direkten Symptombefund darstellt und lediglich ein Parameter neben weiteren Faktoren ist, der in der klinischen Praxis zur Beurteilung der Krankheitsaktivität und zur Therapiesteuerung herangezogen wird. Auch vom pU vorgelegte Korrelationen mit der gesundheitsbezogenen Lebensqualität seien nicht für die Validierung des Endpunkts als Surrogat geeignet. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u>	Der Endpunkt Veränderung des Hb-Wertes von Baseline bis Woche 12 war der primäre Endpunkt der Studie ALPHA. Der Endpunkt stellt einen Laborparameter ohne direkten Symptombefund dar und ist nicht per se patientenrelevant.

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Unter der Zusatztherapie mit Danicopan ergab sich eine patientenrelevante statistisch signifikante und klinisch relevante Erhöhung des Hb-Wertes. Die Wirkung von Danicopan war diesbezüglich gekennzeichnet durch einen sehr schnellen Wirkeintritt und eine langfristige Stabilität. <u>Alexion begründet dies wie folgt:</u> Etwa 88 % aller Patienten weisen zum Zeitpunkt der PNH-Diagnose basierend auf ihren Hb-Werten Anzeichen einer Anämie auf (17). Gemäß der deutschen Leitlinie wird der Hb-Wert als zentraler diagnostischer Parameter für Anämie herangezogen und kann zudem zur Beurteilung des Therapieansprechens verwendet werden, da Blutwerte unmittelbar die Effekte der Behandlung widerspiegeln (10, 18, 19). Der Hb-Wert dient außerdem der Steuerung der supportiven Therapie (Transfusionen), bei welcher nicht zwingend auf die Manifestation klinischer Symptome gewartet wird. Bei engmaschiger Begleitung der Patienten würde sich eine Verschlechterung gegebenenfalls auch nur durch den Hb-Wert und die Transfusionsfrequenz zeigen. Daher wird der Hb-Wert als ein wesentlicher klinischer Parameter für die PNH angesehen (20). Die Veränderung des Hb-Wertes von Baseline bis Woche 12 ist daher sowohl in der Studie ALPHA als auch in den meisten anderen klinischen Studien zur EVH-Population der PNH der primäre Endpunkt der Studie. Durch die Korrelation der Anämie, gemessen	

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	mittels Hb-Wertes, mit der Lebensqualität hat der Endpunkt zudem einen direkten Symptombezug (21-23).	
S. 50 Z. 19	6. Bezeichnung des Arzneimittels <u>Anmerkung:</u> Der G-BA formuliert in seiner Nutzenbewertung, dass für längerfristige Anwendung von Danicopan bis Woche 24 zwar Daten vorlägen, diese jedoch in einer Phase unkontrollierten Studiendesigns unter Danicopan-Monotherapie stammten. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Hinsichtlich einer längerfristigen Anwendung von Danicopan in Kombination mit einem C5-Inhibitor liegen nach Woche 12 unverblindete und nicht kontrollierte Studiendaten bis Woche 104 vor. <u>Alexion begründet dies wie folgt:</u>	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Hinsichtlich einer längerfristigen Anwendung von Danicopan liegen unverblindete und nicht kontrollierte Studiendaten bis Woche 104 vor (LTE2), allerdings nicht als Monotherapie, sondern der Zulassung von Danicopan entsprechend in Kombination mit einem C5-Inhibitor. Danicopan sorgt als Add-on Therapie zu einem C5-Inhibitor dafür, dass bei Patienten mit anhaltenden Krankheitssymptomen trotz C5-Monotherapie die C3-Opsonisierung von PNH-Erythrozyten und damit eine zugrundeliegende EVH verhindert wird. Unter einer Monotherapie mit einem proximalen Komplementinhibitor besteht die Gefahr von schwerwiegenden Durchbruchhämolyse und Thrombosen, insbesondere bei schlechten Adhärenzraten oder unter komplementverstärkenden Bedingungen wie Infektionen, extensive Blutungen oder Schwangerschaft, die die proximale Komplementhemmung überwinden können (24). Diese Effekte unterscheiden sich zu der unter C5-Inhibition und können deutlich schwerwiegende Verläufe nehmen. Das hier verfolgte Therapiekonzept von Danicopan in Synergie mit einer effektiven terminalen C5-Inhibition verhindert dieses Problem und bietet so eine wirksame Therapie für den therapeutischen Bedarf in der Indikation.	
S. 7 Z. 12-28	7. Herleitung der Patientenpopulation <u>Anmerkung:</u>	Der G-BA legt dem Beschluss die vom IQWiG in der Dossierbewertung hergeleiteten Patientenzahlen zugrunde.

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.7 Z.29- S.8 Z.9	Aus Sicht des IQWiG wird die Zielpopulation der Zusatztherapie mit Danicopan unterschätzt, da im Schritt 2 der Herleitung – Quantifizierung des Anteils der Patienten mit residualer hämolytischer Anämie aufgrund einer csEVH – andere Unter- und Obergrenzen heranzuziehen seien. Im Detail merkt das IQWiG an, dass sich die bei der Operationalisierung der csEVH herangezogene Untergrenze vom AWG von Danicopan unterscheidet. Weiterhin sollen in der verwendeten Publikation Detailinformationen zur Studienmethodik des PNH Adelphi Disease Specific Programme™ (DSP) fehlen. Das IQWiG sieht daher davon ab, in seiner Herleitung die vorgeschlagene Untergrenze von 7,4 % aus dem Dossier heranzuziehen (25). Gemäß IQWiG könne auch der herangezogene Anteil der Obergrenze von 21,3 % höher sein, sofern das Einschlusskriterium der Studie 302 – klinisch stabil nach mindestens 6 Monaten Eculizumab – nicht berücksichtigt wird, wie beispielsweise in der Studie 301 zu Ravulizumab. Würden auch Patienten berücksichtigt, die dieses Kriterium nicht erfüllen, so könne der Anteilswert höher liegen. Hierfür berechnete das IQWiG bei Patienten mit hoher Krankheitsaktivität einen allgemeinen Transfusionsbedarf bei 26,4 % der Patienten unter Ravulizumab und 33,9 % unter Eculizumab. Durch den fehlenden Einbezug von zwei Quellen im Dossier, da sie vor der Zulassung von Ravulizumab veröffentlicht wurden und deshalb ausschließlich die Behandlung mit Eculizumab betrachten,	Das Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers bei der Herleitung der Patientenzahlen ist rechnerisch zwar nachvollziehbar, allerdings ist die von ihm angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Gesamtschau wegen der veranschlagten Anteilswerte (7,4 % bis 21,3 %) zur klinisch signifikanten EVH unterschätzt. Die Gründe hierfür liegen in einer zu niedrigen Untergrenze auf Basis unzureichender Daten und einer Operationalisierung, die von Fachinformationsangaben abweicht, sowie in einer zu niedrigen Obergrenze, die auf Patientinnen und Patienten beschränkt ist, die klinisch stabil nach mindestens 6 Monaten Eculizumabbehandlung waren. Auch unter Berücksichtigung der Ausführungen klinischer Experten im Stellungnahmeverfahren, wonach unter einer terminalen Komplementinhibition nur 20 % bis 30 % der Patientinnen und Patienten eine Normalisierung des Hb-Wertes erfahren, wird in der Gesamtschau die vom IQWiG hergeleitete Spanne von 25 % bis 50 % als eine bessere Schätzung für den Anteilswert zur klinisch signifikanten EVH angesehen.

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	geht das IQWiG von der impliziten Annahme seitens Alexion aus, dass unter Ravulizumab eine csEVH „hinreichend seltener auftritt als unter Eculizumab“. Jedoch werden mit der Obergrenze ähnliche Anteile für die beiden C5-Inhibitoren (21,3 % bzw. 20,2 %) angenommen, sodass seitens des IQWiG beide Quellen dennoch einbezogen werden sollen: „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 %.“ Das IQWiG sieht deshalb eine Spanne von 25 % bis 50 % im Herleitungsschritt 2 als eine bessere Schätzung für den Anteil an Patienten mit csEVH an und leitet somit eine Größe der GKV-Zielpopulation von 65 – 351 Patienten ab. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Die Spanne von 7,4 % bis 21,3 % zur Herleitung der Patienten mit residualer hämolytischer Anämie aufgrund einer csEVH ist weiterhin	

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	als adäquat zu betrachten und stellt aus Sicht von Alexion die plausibelste Größe zur Abschätzung im Herleitungsschritt 2 dar. <u>Alexion begründet dies wie folgt:</u> <i>Bezugnahme auf die Kritik des IQWiG</i> Der Transfusionsbedarf ist als einziges Kriterium nicht aussagekräftig um eine csEVH einschätzen zu können. Ein allgemeiner Transfusionsbedarf infolge einer Anämie unterscheidet sich von einem Transfusionsbedarf aufgrund einer residualen hämolytischen Anämie basierend auf einer csEVH. Die Ursachen für eine Anämie sind multifaktoriell (z. B. Knochenmarksversagen, Nährstoffmangel, Hypersplenismus, Eisenmangel usw.). Demnach stellt jegliche herangezogene Quelle, die als Anteil der csEVH lediglich den Transfusionsbedarf heranzieht eine deutliche Überschätzung des Anteils an Patienten mit csEVH dar. Hinsichtlich des Transfusionsbedarfs ist dabei zu erwähnen, dass die Screening-Daten der Danicopan Zulassungsstudie ALPHA gezeigt haben, dass der Transfusionsbedarf bei Patienten mit residualer hämolytischer Anämie aufgrund einer csEVH bei annähernd 100 % liegt, d. h. dass die meisten der eingeschlossenen Patienten in den sechs Monaten vor Studienbeginn mindestens eine Erythrozyten-Transfusion erhalten hatten, wobei der Durchschnitt bei fast drei Transfusionen im gleichen Zeitraum lag (26). Der Anteil an transfusionspflichtigen Patienten lag in der Studie 302 bei 10,3 %	

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	(Ravulizumab) bzw. 14,3 % (Eculizumab) (27) und in der weiteren Zulassungsstudie 301 bei 25,6% (Ravulizumab) bzw. 33,1 % (Eculizumab). Beide Studien untersuchten jedoch nicht spezifisch Patienten mit csEVH. Für die Herleitung der Patienten mit csEVH (Schritt 2) wurden im Dossier Daten von Kulasekararaj et al. (2023) aus dem klinischen Versorgungsalltag des multinationalen PNH Adelphi Disease Specific Programmes (DSP)[™] sowie klinische Studiendaten aus der Zulassungsstudie 302 (NCT03056040) zu Ravulizumab (12, 28). Die aus der Publikation von Kulasekararaj et al. (2023) stammenden Prävalenz- und Patientendaten für die verwendete <u>Untergrenze</u> wurden im Rahmen der PNH DSP[™] in Europa und der USA erhoben (28). Adelphi DSP[™] sind ein seit vielen Jahren etablierter Ansatz zur Generierung von Real-World-Evidenz und stellen einen Ansatz dar, der bereits mehrfach in Nutzenbewertungen eingeflossen ist (29). Im vorliegenden Fall des PNH DSP handelt sich um eine Querschnittserhebung unter Fachärzten (Hämatologen, Onkologen und Hämato-Onkologen) und ihren Patienten mit bestätigter PNH-Diagnose unter einem C5-Inhibitor (Ravulizumab oder Eculizumab). Die Erhebung erfolgte zwischen Dezember 2021 und Juli 2022. Insgesamt wurden 103 Ärzte und 283 Patientendatensätze von mit Eculizumab- und 163 von mit Ravulizumab-behandelten Patienten in die Studie aufgenommen, für die die Ärzte detaillierte Angaben zu Medikation, Behandlung und Symptomen bereitstellten. Davon konnten 331 Patienten mit einer PNH ausgewertet werden (28). Zum	

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Zeitpunkt der nächsten Visite holte der zuständige Arzt die Einwilligung an der Studienteilnahme für die infrage kommenden Patienten ein. Die Erhebung der Patienteninformationen erfolgte durch die Ärzte, welche ein Formular für die Patientenakte ausfüllten (Studienfragebogen), der Angaben zu Medikamentenanamnese, aktueller Behandlung, Symptomen, Begleiterkrankungen und Laborwerten (aktuelle und frühere) enthält. Zudem wurden ebenfalls Informationen aus der Krankenakte in das Formular für die Patientenakte weitergeben. Die aus der Publikation von Kulasekararaj et al. (2023) stammenden Prävalenz- und Patientendaten für die verwendete <u>Obergrenze</u> beziehen sich auf die pivotale randomisierte, multizentrische, offene, aktiv kontrollierte Phase-III-Zulassungsstudie 302, welche die klinische Wirksamkeit und Sicherheit von Ravulizumab im Vergleich zu Eculizumab bei erwachsenen Patienten mit PNH untersuchte, die bis unmittelbar vor Studienbeginn mindestens sechs Monate mit Eculizumab behandelt worden waren und sich klinisch stabil zeigten (12, 27). In die Analyse zur Prävalenz der Patienten mit csEVH wurden insgesamt 188 Patienten eingeschlossen (28). Für die Auswertung des Anteils an Patienten mit csEVH wurden bei Kulasekararaj et al. (2023) folgende Kriterien für eine csEVH herangezogen: Vorliegen einer symptomatischen Anämie (Hb-Wert $\leq 9,5$ g/dl) und einer absoluten Retikulozytenzahl $\geq 120 \times 10^9/l$ mit oder ohne Bluttransfusion. Die Definition musste leicht angepasst werden, um den verfügbaren Daten aus dem Versorgungsalltag	

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Rechnung zu tragen und da die absolute Retikulozytenzahl nicht routinemäßig erhoben wurde. Die csEVH wurde infolge als Patienten definiert, die ≥ 3 Monate lang einen C5-Inhibitor erhielten, Hb-Werte $\leq 9,5$ g/dl und mäßige/schwere symptomatischer Müdigkeit, mit oder ohne Transfusion in den letzten 12 Monaten, aufwiesen (12, 28). Eine einheitliche Definition der csEVH ist in der Literatur nicht verfügbar. Es wurde infolgedessen bestmöglich auf eine einheitliche Definition der residualen hämolytischen Anämie aufgrund einer csEVH geachtet. Die Auswertung aus dem PNH DSP™ ergab eine Prävalenz bei 7,4 % (15/202) bzw. 7,8 % (10/129) der mit Eculizumab bzw. Ravulizumab behandelten Patienten, unabhängig vom Transfusionsstatus. In der Studie 302 betrug die Prävalenz einer csEVH bei den mit Eculizumab oder Ravulizumab behandelten Patienten 21,3 % (20/94) bzw. 20,2 % (19/94), unabhängig vom Transfusionsstatus. Die Anteile sind als valide zu betrachten, denn sie stammen, obwohl es sich bei der PNH um eine seltene Erkrankung handelt, aus einer großen Kohorte von insgesamt 519 Patienten, und wurde unter Verwendung von eindeutig definierten Kriterien einer csEVH erhoben (28). Im Modul 3A des Nutzendossiers zu Danicopan wurden zur Bestimmung der Zielpopulation ausschließlich Publikationen verwendet, die die beiden C5-Inhibitoren Ravulizumab und Eculizumab in den Auswertungen umfassen, um eine bessere Vergleichbarkeit zu gewährleisten. In der Tat hat sich im Versorgungskontext seit Zulassung von Ravulizumab eine Änderung	

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	der Versorgungsanteile ergeben, sodass nun in Deutschland maßgeblich Ravulizumab eingesetzt wird. Allerdings beeinflusst dies nicht den Anteil der Obergrenze von etwa 20 %, sofern alleinig Ravulizumab in die Betrachtung eingeschlossen wird. Die beiden nicht einbezogenen Quellen McKinley (2017) und Notaro (2018) wurden vor der Zulassung von Ravulizumab publiziert und beziehen sich daher nur auf die Prävalenz der csEVH unter Behandlung mit Eculizumab (30, 31). Darüber hinaus wurde seitens des IQWiG korrekt angemerkt, dass sich die Anteile auf einen allgemeinen Transfusionsbedarf unter Eculizumab beziehen, statt auf die residuale hämolytische Anämie aufgrund einer csEVH. Wie zuvor beschrieben sind diese Quellen daher nicht geeignet und wurden bewusst nicht in Betracht gezogen, da dies in einer nicht quantifizierbaren deutlichen Überschätzung der Patienten im AWG von Danicopan resultieren würden. <i>Weitere verfügbare Evidenz</i> Eine aktuelle Publikation von Kelly et al. ist aus dem Jahr 2024 verfügbar. Die Studie untersuchte 509 Patienten mit PNH, die in Großbritannien in einem der beiden staatlich zugelassenen Zentren (Leeds Teaching Hospitals oder Kings College Hospital) mit Eculizumab oder Ravulizumab behandelt wurden. Der Beobachtungszeitraum war von Mai 2002 bis Juli 2022. Unter den Patienten, die mit Eculizumab oder Ravulizumab behandelt wurden, benötigten 26,7 % in den letzten 12 Monaten eine Transfusion. Von	

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	den 509 untersuchten Patienten hatten 246 (48,3%) eine nachgewiesene Knochenmarkinsuffizienz, die ebenfalls einen erhöhten Transfusionsbedarf zur Folge haben kann. Eine Subgruppenauswertung für die Patienten, die einen Transfusionsbedarf aufwiesen und keine Knochenmarkinsuffizienz hatten, wurde nicht durchgeführt (32). Somit kann auf Grundlage dieser Publikation kein Rückschluss auf die Anzahl der Patienten mit csEVH gezogen werden. Patienten mit Knochenmarkversagen wurden in den Zulassungsstudien zu Eculizumab, Ravulizumab und Danicopan ausgeschlossen (11, 12, 33, 34) und es wird erwartet, dass diese spezielle Patientenpopulation auf C5-Inhibitoren weniger gut ansprechen. Aus diesem Grund ist auch diese Publikation aus Sicht von Alexion nicht für die Herleitung der GKV-Zielpopulation geeignet. <i>Fazit</i> Zusammenfassend stellt die im Dossier zu Danicopan hergeleitete Spanne von 7,4 % bis 21,3 % unter Verwendung von aktuellen Daten aus dem Versorgungsalltag und aus einer klinischen Studie die einzige plausible und bestmögliche Näherung an den Anteil der Patienten mit der seltenen Erkrankung PNH dar, die eine residuale hämolytische Anämie aufgrund einer csEVH aufweisen. Die seitens des IQWiG herangezogenen Anteile würden eine deutliche, nicht quantifizierbare Überschätzung liefern, da sie maßgeblich auf dem Transfusionsbedarf und nicht auf dem Vorliegen einer csEVH beruhen.	

Literaturverzeichnis

1. Notaro, R., Luzzatto, L. Breakthrough Hemolysis in PNH with Proximal or Terminal Complement Inhibition. N Engl J Med 2022; 387(2): 160-166.
2. Alexion Pharmaceuticals Inc. STATISTICAL ANALYSIS PLAN: A PHASE 3 STUDY OF DANICOPAN (ALXN2040) AS ADD-ON THERAPY TO A C5 INHIBITOR (ECULIZUMAB OR RAVULIZUMAB) IN PATIENTS WITH PAROXYSMAL NOCTURNAL HEMOGLOBINURIA WHO HAVE CLINICALLY EVIDENT EXTRAVASCULAR HEMOLYSIS (EVH). PROTOCOL NUMBER: ALXN2040-PNH-301. Version: 2.0. Stand: 10.08.2022. 2022.
3. Alexion Pharmaceuticals Inc. Protocol: A Phase 3 Study of Danicopan (ALXN2040) as Add-on Therapy to a C5 Inhibitor (Eculizumab or Ravulizumab) in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Who Have Clinically Evident Extravascular Hemolysis (EVH). Protocol Number: ALXN2040-PNH-301. Amendment 6.3. Stand: 08.08.2022. 2022.
4. Alexion Pharma Germany GmbH. Zusätzliche Analysen der Studie ALPHA zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme. Datenschnitt vom 16.01.2024 (Last Participant Last Visit). Stand: 23.09.2024. 2024.
5. European medicines Agency (EMA). Guideline on adjustment for baseline covariates in clinical trials. EMA/CHMP/295050/2013 [online]. Stand: 26.02.2015. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-adjustment-baseline-covariates-clinical-trials_en.pdf [Zugriff: 22.09.2024]. 2015.
6. Bundesärztekammer. Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten [online]. Stand: 08.2020. URL: https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/old-files/downloads/pdf-Ordner/MuE/Querschnitts-Leitlinien_BAEK_zur_Therapie_mit_Blutkomponenten_und_Plasmaderivaten-Gesamtnovelle_2020.pdf [Zugriff: 22.04.2024]. 2020.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Hier: Pegcetacoplan (D-770) [online]. Stand: 08.08.2022. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-812/2022-08-08_Wortprotokoll_Pegcetacoplan_D-770.pdf [Zugriff: 22.09.2024]. 2022.
8. Alexion Pharmaceuticals Inc. Clinical Study Report: A Phase 3 Study of Danicopan (ALXN2040) as Add-on Therapy to a C5 Inhibitor (Eculizumab or Ravulizumab) in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Who Have Clinically Evident Extravascular Hemolysis (EVH). Final Clinical Study Report. Stand: 10.07.2024. 2024.
9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 7.0 [online]. Stand: 19.09.2023. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf [Zugriff: 22.04.2024]. 2023.
10. Schubert, J., Bettelheim, P., Brümmendorf, T. H., Höchsmann, B., Panse, J. et al. Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH). Onkopedia Leitlinie. Empfehlung der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. [online]. Stand: 06/2023. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/paroxysmale-naechtlische->

haemoglobinurie-pnh/@guideline/html/index.html#litID0EVFAG [Zugriff: 16.04.2024]. 2023.

11. Lee, J. W., Sicre de Fontbrune, F., Wong Lee Lee, L., Pessoa, V., Gualandro, S. et al. Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in adult patients with PNH naive to complement inhibitors: the 301 study. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology* 2019; 133(6): 530-539.
12. Kulasekararaj, A. G., Hill, A., Rottinghaus, S. T., Langemeijer, S., Wells, R. et al. Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in C5-inhibitor–experienced adult patients with PNH: the 302 study. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology* 2019; 133(6): 540-549.
13. Brodsky, R. A., Peffault de Latour, R., Rottinghaus, S. T., Röth, A., Risitano, A. M. et al. Characterization of breakthrough hemolysis events observed in the phase 3 randomized studies of ravulizumab versus eculizumab in adults with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Haematologica* 2021; 106(1): 230-237.
14. Griffin, M., Kelly, R., Brindel, I., Maafa, L., Trikha, R. et al. Real-world experience of pegcetacoplan in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Am J Hematol* 2024; 99(5): 816-823.
15. Griffin, M., Muus, P., Munir, T., Nagumantry, S., Pike, A. et al. Experience of compassionate-use pegcetacoplan for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2023; 141(1): 116-120.
16. Davis, A. K., Bingham, N., Szer, J. Normalisation of haemoglobin and control of breakthrough haemolysis with increased frequency pegcetacoplan dosing in treated paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *EJHaem* 2023; 4(3): 710-713.
17. Nishimura, J.-I., Kanakura, Y., Ware, R. E., Shichishima, T., Nakakuma, H. et al. Clinical course and flow cytometric analysis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the United States and Japan. *Medicine* 2004; 83(3): 193-207.
18. Risitano, A. M., Marotta, S., Ricci, P., Marano, L., Frieri, C. et al. Anti-complement Treatment for Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Time for Proximal Complement Inhibition? A Position Paper From the SAAWP of the EBMT. *Front Immunol* 2019; 10: 1157.
19. Beutler, E., Waalen, J. The definition of anemia: what is the lower limit of normal of the blood hemoglobin concentration? *Blood* 2006; 107(5): 1747-50.
20. Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI) in Kooperation mit der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Diagnostik und Therapie der Präoperativen Anämie: Leitlinie (Langversion) [online]. Stand: 11.04.2018. URL: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/001-024> [Zugriff: 22.04.2024]. 2018.
21. Cella, D., Kallich, J., McDermott, A., Xu, X. The longitudinal relationship of hemoglobin, fatigue and quality of life in anemic cancer patients: results from five randomized clinical trials. *Annals of Oncology* 2004; 15(6): 979-986.
22. de Latour, R. P., Szer, J., Weitz, I. C., Röth, A., Höchsmann, B. et al. Pegcetacoplan versus eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (PEGASUS): 48-week follow-up of a randomised, open-label, phase 3, active-comparator, controlled trial. *The Lancet Haematology* 2022; 9(9): e648-e659.

23. Ueda, Y., Obara, N., Yonemura, Y., Noji, H., Masuko, M. et al. Effects of eculizumab treatment on quality of life in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in Japan. *International journal of hematology* 2018; 107: 656-665.
24. Fahim, S. M., Makam, A. N., Suh, K., Carlson, J. J., Richardson, M. et al. Iptacopan and danicopan for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *J Manag Care Spec Pharm* 2024; 30(6): 618-623.
25. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Danicopan (paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie). Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V. Projekt: G24-12. IQWiG-Berichte – Nr. 1845 [online]. Stand: 28.08.2024. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7732/2024-06-01_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG_Danicopan_D-1066.pdf [Zugriff: 17.09.2024]. 2024.
26. Alexion Pharmaceuticals Inc. Clinical Study Report: A Phase 3 Study of Danicopan (ALXN2040) as Add-on Therapy to a C5 Inhibitor (Eculizumab or Ravulizumab) in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Who Have Clinically Evident Extravascular Hemolysis (EVH). Interim Analysis Report. Version 2.0. Stand: 17.03.2023. 2023.
27. Alexion Pharma Germany GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Ravulizumab (Ultomiris®). Modul 4 A. Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie [online]. Stand: 25.07.2019. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3181/2019-07-25_Modul4A_Ravulizumab.pdf [Zugriff: 15.09.2024]. 2019.
28. 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): e35238f0.
29. Anderson, P., Higgins, V., Courcy, J., Doslikova, K., Davis, V. A. et al. Real-world evidence generation from patients, their caregivers and physicians supporting clinical, regulatory and guideline decisions: an update on Disease Specific Programmes. *Curr Med Res Opin* 2023; 39(12): 1707-1715.
30. Notaro, R., Sica, M. C3-mediated extravascular hemolysis in PNH on eculizumab: Mechanism and clinical implications. *Seminars in Hematology*. Elsevier. 2018: 130-135.
31. McKinley, C. E., Richards, S. J., Munir, T., Griffin, M., Mitchell, L. D. et al. Extravascular hemolysis due to C3-loading in patients with PNH treated with eculizumab: defining the clinical syndrome. *Blood* 2017; 130: 3471.
32. Kelly, R. J., Holt, M., Vidler, J., Arnold, L. M., Large, J. et al. Treatment outcomes of complement protein C5 inhibition in 509 UK patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2024; 143(12): 1157-1166.
33. Hillmen, P., Young, N. S., Schubert, J., Brodsky, R. A., Socie, G. et al. The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med* 2006; 355(12): 1233-43.
34. Lee, J. W., Griffin, M., Kim, J. S., Lee Lee, L. W., Piatek, C. et al. Addition of danicopan to ravulizumab or eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria and clinically significant extravascular haemolysis (ALPHA): a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet Haematol* 2023; 10(12): e955-e965.

5.2 Stellungnahme Roche Pharma AG

Datum	<< 23. September 2024 >>
Stellungnahme zu	<< Danicopan / Voydeya® >>
Stellungnahme von	<< Roche Pharma AG >>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Roche

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Am 02.09.2024 wurde die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Danicopan (Anwendungsgebiet: Zusatztherapie zu Ravulizumab oder Eculizumab zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die eine residuale hämolytische Anämie haben) veröffentlicht (1). Die Roche Pharma AG (im Weiteren Roche) vermarktet im gleichen Anwendungsgebiet den Wirkstoff Crovalimab (Piasky®) und nimmt folgend Stellung bezüglich der Nutzenbewertung von Danicopan.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Roche

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 18	In seiner Bewertung zur Patientenrelevanz und Validität des Endpunkts Transfusionsvermeidung erkennt der G-BA an, dass die Verabreichung von Transfusionen in der Studie ALPHA nach präspezifizierten Kriterien erfolgte und diese Kriterien weitestgehend den Empfehlungen aus der Querschnittsleitlinie der Bundesärztekammer zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten (2020) entsprechen (2). Dennoch könne nicht abschließend beurteilt werden, inwieweit im Versorgungsalltag Transfusionen bei Hb-Werten < 7 g/dl regelhaft ohne Vorhandensein von Symptomen verabreicht werden. Im Dossier des pU liegen keine Informationen vor, ob und wie häufig Transfusionen bei Patientinnen und Patienten ohne Vorhandensein einer entsprechenden Symptomatik in der Studie ALPHA verabreicht wurden, wodurch der G-BA nicht abschließend bewerten könne, ob die studienspezifischen Kriterien für eine Transfusion als angemessen betrachtet werden können. Vorgeschlagene Änderung: Die charakteristische Symptomatik einer PNH ist die chronische hämolytische Anämie. Die Symptome der Anämie wie zum Beispiel Schwäche, Tachykardie, Kreislaufstörungen und Belastungsdysspnoe	Der Endpunkt Transfusionsfreiheit während der TP1 beschreibt den Anteil der Patientinnen und Patienten, der ab Baseline bis Woche 12 keine Transfusion benötigte.

Stellungnehmer: Roche

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	können durch die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten gelindert werden. Aus diesem Grunde empfehlen auch die Leitlinien für Patientinnen und Patienten mit hämolytischer PNH zusätzlich zu einer komplementinhibierenden Therapie eine supportive Therapie, die auch EK-Transfusionen umfasst (3). Transfusionen können allerdings mit schwerwiegenden unerwünschten Transfusionsreaktionen einhergehen. Darunter z.B. akute allergische Reaktionen, hämolytische Transfusionsreaktionen, transfusionsassoziierte Volumenüberladung, sowie Infektionsgefahr und die Gefahr der Eisenüberladung durch eine fortbestehende Transfusionsbedürftigkeit. Aus den genannten Gründen ist eine Vermeidung von Transfusionen im vorliegenden Anwendungsgebiet patientenrelevant und bedeutet für Patienten, dass Transfusionskomplikationen und -risiken vermieden werden und sie keine anämiebedingten Symptome aufweisen, die eine Transfusion rechtfertigen. Die in der oben genannten Formulierungen zum Ausdruck kommende Skepsis gegenüber den Vorgaben im Studienprotokoll zu Transfusionen ist unzutreffend, da die im Protokoll vorgegebene Transfusionsstrategie klinischer Praxis entspricht und auch im	Bei Erfüllung eines der folgenden Kriterien war laut Studienprotokoll eine Transfusion mit Erythrozytenkonzentraten (EK) indiziert: • Hb-Wert von < 7 g/dl, unabhängig vom Vorhandensein klinischer Anzeichen oder von Symptomen

Stellungnehmer: Roche

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Einklang mit den Querschnittsleitlinien der Bundesärztekammer steht (2). Diese nennt nur bis zu einem Hb-Grenzwert von bis 7 g /dl, dass die Indikation für die Gabe von EK primär anhand der individuellen klinischen Symptomatik bei Patienten mit chronischen Anämien gestellt werden sollte. Spezifischere Vorgaben für die Gruppe der PNH-Patienten werden nicht gemacht. Für die größte Gruppe von Patienten mit chronischer Anämie im Rahmen einer malignen Erkrankung gilt ebenfalls ein Hb-Wert unter 7 bis 8 g /dl als Transfusionstrigger. Auch im Rahmen von akuten Anämien werden als restriktiver Transfusionstrigger 7 g/dl, 7,5 g/dl oder 8 g/dl angegeben, je nach Entität und in Abhängigkeit von Komorbiditäten (2). Zudem ist anzumerken, dass die in der Studie ALPHA präspezifizierten Kriterien für eine Transfusion ebenfalls als Kriterien in allen anderen bisherigen Phase III-Studien im Anwendungsgebiet der PNH der letzten Jahre, die in Zusammenarbeit mit Indikationsexperten aufgesetzt werden, entsprechen (4–6). Auch die Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGTI) hat bereits 2019 in ihrer Stellungnahme	• Hb-Wert von < 9 g/dl mit Anzeichen oder Symptomen von ausreichendem Schweregrad, um eine Transfusion zu rechtfertigen. Viele Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet benötigen regelmäßig Transfusionen. Eine langfristige bzw. nachhaltige Vermeidung von Transfusionen (Transfusionsfreiheit bzw. langfristige Transfusionsvermeidung) unter Einhaltung eines definierten Mindestwertes an Hämoglobin stellt im vorliegenden Anwendungsgebiet ein relevantes Therapieziel dar, mit dem eine Kontrolle der Anämie und von anämiebedingten Symptomen bei gleichzeitigem Verzicht auf Transfusionen erreicht wird. Somit kann eine langfristige Transfusionsfreiheit einen patientenrelevanten Endpunkt im vorliegenden Anwendungsgebiet darstellen. Bei der PNH handelt es sich um eine chronische Erkrankung. Aus einer Transfusionsfreiheit nach lediglich 12 Wochen gemäß der vergleichenden Erhebung in der TP1 lassen sich somit keine Aussagen zur langfristigen Vermeidung von Transfusionen ableiten. Zudem wurden vorliegend Patientinnen und Patienten, welche die im Studienprotokoll festgelegten Kriterien für eine Transfusion erfüllten, als transfundiert gewertet, unabhängig davon, ob eine Transfusion verabreicht wurde. Somit wurden Personen als Nonresponder („transfundiert“) gewertet, wenn sie die Kriterien zur Transfusion erfüllten, aber tatsächlich keine Transfusion erhielten.

Stellungnehmer: Roche

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	und in der Anhörung zur Nutzenbewertung von Ravulizumab auf die bereits damals gleich formulierte Skepsis in der Nutzenbewertung des IQWiG Stellung genommen und geschlussfolgert, dass „die in diesen Formulierungen zum Ausdruck kommende Skepsis gegenüber den Vorgaben im Studienprotokoll zu Transfusionen unzutreffend sei, die vorgegebene Transfusionsstrategie der klinischen Praxis entspräche und auch im Einklang mit den Querschnittsleitlinien stehe (7, 8). Basierend auf den Empfehlungen der Bundesärztekammer, die auch von den Experten bestätigt wurde, ist Roche der Ansicht, dass die in der Studie ALPHA definierten Vorgaben zur Transfusionsstrategie der klinischen Praxis entspricht und als angemessen betrachtet werden können.	Die Ergebnisse zum Endpunkt Transfusionsfreiheit sind daher im vorliegenden Fall nicht bewertbar und somit nicht geeignet, um das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren. Der Endpunkt wird nur ergänzend dargestellt.

Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung: von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Danicopan, 2024.
2. Bundesärztekammer. Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten: Gesamtnovelle 2020, 2020.
3. Deutsche Gesellschaft fuer Haematologie und medizinische Onkologie. Paroxysmale nachtsliche Hamoglobinurie (PNH), 2023.
4. Alexion Pharma Germany GmbH. PROTOCOL ALXN1210-PNH-301: A Phase 3, Randomized, Open-Label, Active-Controlled Study of ALXN1210 Versus Eculizumab in Complement Inhibitor-Naïve Adult Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH), 2019.
5. Latour RP de, Szer J, Weitz IC, Röth A, Höchsmann B, Panse J et al. Pegcetacoplan versus eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (PEGASUS): 48-week follow-up of a randomised, open-label, phase 3, active-comparator, controlled trial. Lancet Haematol; 9(9):e648-e659, 2022. doi: 10.1016/S2352-3026(22)00210-1.
6. Novartis Research and Development. Clinical Trial Protocol CLNP023C12302: A randomized, multicenter, active-comparator controlled, open-label trial to evaluate efficacy and safety of oral, twice daily LNP023 in adult patients with PNH and residual anemia, despite treatment with an intravenous anti-C5 antibody, 2020.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss. Zusammenfassende Dokumentation: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ravulizumab, 2020.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss. Wortprotokoll mündliche Anhörung: Wirkstoff: Ravulizumab, 2019.

5.3 Stellungnahme Novartis Pharma GmbH

Datum	19. September 2024
Stellungnahme zu	Danicopan/Voydeya®
Stellungnahme von	Novartis Pharma GmbH

Am 01.06.2024 hat auf Grundlage des von der Alexion Pharma Germany GmbH eingereichten Dossiers das Bewertungsverfahren für Danicopan (Paroxysmale Hämoglobinurie) nach § 35a SGB V begonnen.

Am 02.09.2024 hat der G-BA die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO zum Wirkstoff Danicopan veröffentlicht.

Die Novartis Pharma GmbH vertreibt einen Wirkstoff im Indikationsgebiet und ist daher ein betroffenes Unternehmen im Sinne des § 92 Abs. 3a SGB V. Als betroffener pharmazeutischer Unternehmer nimmt die Novartis Pharma GmbH gemäß Kap. 5 § 19 VerfO G-BA zu allgemeinen Aspekten der o. g. Nutzenbewertung Stellung:

Berücksichtigung des Endpunkts *Hämoglobinwert-assoziierte Endpunkte*

Berücksichtigung der Symptomskala *Übelkeit und Erbrechen* sowie der Symptome *Appetitverlust, Obstipation und Diarrhö*

Operationalisierung des Endpunkts *Transfusionsvermeidung*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Berücksichtigung des Endpunkts <i>Hämoglobinwert-assoziierte Endpunkte</i> Im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens wurde am 02.09.2024 die Nutzenbewertung des G-BA zu Danicopan als Zusatztherapie zu Ravulizumab oder Eculizumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die eine residuale hämolytische Anämie haben, veröffentlicht. In seiner Nutzenbewertung berücksichtigt der G-BA hinsichtlich der Morbiditätsendpunkte das <i>Fatigue-spezifische Modul des Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT-Fatigue)</i>, die Symptome <i>Dyspnoe</i> und <i>Schlaflosigkeit</i> sowie die Symptomskalen <i>Schmerz</i> und <i>Fatigue</i> des <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire 30-item Core Module (EORTC QLQ-C30)</i> sowie die <i>Visuelle Analogskala der European Quality of Life 5-Domain 3-Level Scale (EQ-5D-3L VAS)</i>. Ergänzend wird zudem der Endpunkt <i>Transfusionsvermeidung</i> dargestellt. Bei der Beurteilung der Morbiditätsendpunkte berücksichtigt der G-BA allerdings nicht die vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) dargestellten Ergebnisse der <i>Hämoglobinwert-assoziierten Endpunkte</i>. Diese umfassen die <i>Veränderung des Hämoglobinwerts</i> gegenüber Baseline, den Anteil der Patienten mit einem <i>Anstieg des Hämoglobinwerts von ≥ 2 g/dl bei gleichzeitigem Fehlen von Transfusionen</i> und die <i>Hämoglobin-Normalisierung</i>. Damit weicht der G-BA von der Einschätzung des pU ab. Die Novartis Pharma GmbH teilt die Einschätzung des pU hinsichtlich der Patientenrelevanz der <i>Hämoglobinwert-assoziierten Endpunkte</i>. Diese	Der Endpunkt Veränderung des Hb-Wertes von Baseline bis Woche 12 war der primäre Endpunkt der Studie ALPHA. Der Endpunkt stellt einen Laborparameter ohne direkten Symptombezug dar und ist nicht per se patientenrelevant.

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
sollten aus den folgenden Gründen in der Nutzenbewertung Berücksichtigung finden: Die PNH ist unter anderem durch eine intravasale Hämolyse gekennzeichnet (1). Während der intravasalen Hämolyse wird Hämoglobin frei, was auch für einen Großteil der PNH-Symptome verantwortlich gemacht wird (2). Die intravasale Hämolyse kann zu einer schweren Anämie führen. Eine chronische hämolytische Anämie ist mit Fatigue, Schwäche und Belastungsdyspnoe assoziiert. Dabei korreliert das Ausmaß der Fatigue mit dem Ausmaß der Hämolyse (1). Folglich ist ein niedriger Hämoglobinspiegel eine der maßgeblichen Ursachen für die Symptome der Anämie. Der Hämoglobinspiegel wird auch zur Bewertung des Therapieansprechens bei PNH verwendet, wobei niedrigere Werte ein schlechteres Ansprechen bedeuten (1). Damit signalisiert eine Erhöhung des Hämoglobinwerts das Therapieansprechen und die Linderung von Krankheitssymptomen. Aus Sicht der Novartis Pharma GmbH sollten die <i>Hämoglobinwert-assoziierten Endpunkte</i> daher als patientenrelevant berücksichtigt werden. Fazit: In der Gesamtschau ist die Novartis Pharma GmbH der Auffassung, dass die <i>Hämoglobinwert-assoziierten Endpunkte</i> sowie deren Operationalisierung aus oben genannten Gründen im vorliegenden Anwendungsgebiet patientenrelevant sind. Sie sollten daher bei der Beurteilung des Zusatznutzens berücksichtigt werden.	
Berücksichtigung der Symptomskala <i>Übelkeit und Erbrechen</i> sowie der Symptome <i>Appetitverlust, Obstipation und Diarrhö</i> Wie oben beschrieben berücksichtigt der G-BA in seiner Nutzenbewertung bei den Morbiditätsendpunkten die Symptome	Der EORTC QLQ-C30 ist ein generisches Messinstrument zur Erhebung der Symptomatik und Lebensqualität von Patientinnen und Patienten mit onkologischen Erkrankungen. Die Relevanz einzelner Items des Fragebogens für die Symptomatik des vorliegenden

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<i>Dyspnoe</i> und <i>Schlaflosigkeit</i> sowie die Symptomskalen <i>Schmerz</i> und <i>Fatigue</i> des <i>EORTC QLQ-C30</i>. Die Symptomskala <i>Übelkeit und Erbrechen</i> sowie die Symptome <i>Appetitverlust</i>, <i>Obstipation</i> und <i>Diarrhö</i> werden allerdings „aufgrund unklarer Patientenrelevanz und Validität in dem vorliegenden AWG [Anwendungsgebiet]“ nur ergänzend dargestellt (3). Die Novartis Pharma GmbH folgt der Einschätzung des pU und erachtet die ergänzend dargestellten Endpunkte aus den folgenden Gründen als patientenrelevant: Wie vom G-BA berichtet, wurde in einer Studie die Eignung des <i>EORTC QLQ-C30</i> für PNH-Patienten untersucht. Zwar wurden gastrointestinale Symptome nicht über alle Länder hinweg als relevant erachtet. Jedoch wurde deren Relevanz in einzelnen Ländern höher bewertet. Dies war beispielsweise bei den Items <i>Appetitverlust</i> und <i>Übelkeit</i> der Fall (4). In der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie wird zusätzlich darauf verwiesen, dass bei Patienten mit PNH intermittierend Übelkeit auftreten kann (1). Darüber hinaus berichten Patienten mit Anämie, welche bei PNH-Patienten häufig vorliegt (5), von Beeinträchtigungen im Magen-Darm-Trakt (6). Der <i>EORTC QLQ-C30</i> wird zudem standardmäßig in klinischen Studien im vorliegenden Anwendungsgebiet erhoben (z. B. 7) und wird auch in einem internationalen PNH-Register verwendet (8). Fazit: In der Gesamtschau ist die Novartis Pharma GmbH der Auffassung, dass die Symptomskala <i>Übelkeit und Erbrechen</i> sowie die Symptome <i>Appetitverlust</i>, <i>Obstipation</i> und <i>Diarrhö</i> des <i>EORTC QLQ-C30</i> aus oben genannten Gründen patientenrelevant sind und somit bei der Bewertung des Zusatznutzens berücksichtigt werden sollten.	Anwendungsgebietes ist unklar. Die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 werden daher nicht für die vorliegende Bewertung herangezogen.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Operationalisierung des Endpunkts <i>Transfusionsvermeidung</i> Die supportive Therapie der PNH umfasst unter anderem die Substitution von Erythrozytenkonzentraten mittels Transfusion (1). Jedoch sind Transfusionen mit teils schwerwiegenden Risiken verbunden (9). Daher stimmt der G-BA zu, dass die „langfristige Vermeidung von Bluttransfusionen [wird] im vorliegenden Anwendungsgebiet als patientenrelevant betrachtet“ wird (3). Jedoch weist der G-BA in seiner Nutzenbewertung darauf hin, dass „bei der vorgelegten Operationalisierung der Transfusionsvermeidung Personen als Nonresponder („transfundiert“) gewertet [wurden], wenn sie die Kriterien zur Transfusion erfüllten, aber tatsächlich keine Transfusion erhielten“ (3). Da bei diesen Patienten jedoch keine transfusionsassoziierten Komplikationen auftreten könnten, sei die Patientenrelevanz dieses Endpunkts unklar. Zudem sei fraglich, ob die regelhafte Verabreichung einer Transfusion bei einem Hämoglobinwert von < 7 g/dl, unabhängig vom Vorhandensein klinischer Anzeichen oder Symptome, den Versorgungsalltag widerspiegelt. Aus Sicht der Novartis Pharma GmbH ist der vom pU ausgewertete Endpunkt <i>Transfusionsvermeidung</i> in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevant zu bewerten und spiegelt den Versorgungsalltag adäquat wider. Laut den Querschnittsleitlinien der Bundesärztekammer bei akuter Anämie können Hämoglobinwerte < 6 g/dl auch bei gesunden, jungen Erwachsenen zu kardiovaskulären und kognitiven Beeinträchtigungen führen. Diese können durch Anheben des Hämoglobinwerts auf > 7 g/dl oder Gabe von reinem Sauerstoff behandelt werden. Zudem wird darauf hingewiesen, dass eine „restriktive Indikationsstellung zur Erythrozytentransfusion [vermindert] grundsätzlich die Exposition mit Fremdblut“ verringert (10). Laut Leitlinie	Der Endpunkt Transfusionsfreiheit während der TP1 beschreibt den Anteil der Patientinnen und Patienten, der ab Baseline bis Woche 12 keine Transfusion benötigte. Bei Erfüllung eines der folgenden Kriterien war laut Studienprotokoll eine Transfusion mit Erythrozytenkonzentraten (EK) indiziert: • Hb-Wert von < 7 g/dl, unabhängig vom Vorhandensein klinischer Anzeichen oder von Symptomen • Hb-Wert von < 9 g/dl mit Anzeichen oder Symptomen von ausreichendem Schweregrad, um eine Transfusion zu rechtfertigen. Viele Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet benötigen regelmäßig Transfusionen. Eine langfristige bzw. nachhaltige Vermeidung von Transfusionen (Transfusionsfreiheit bzw. langfristige Transfusionsvermeidung) unter Einhaltung eines definierten Mindestwertes an Hämoglobin stellt im vorliegenden Anwendungsgebiet ein relevantes Therapieziel dar, mit dem eine Kontrolle der Anämie und von anämiebedingten Symptomen bei gleichzeitigem Verzicht auf Transfusionen erreicht wird. Somit kann eine langfristige Transfusionsfreiheit einen patientenrelevanten Endpunkt im vorliegenden Anwendungsgebiet darstellen. Bei der PNH handelt es sich um eine chronische Erkrankung. Aus einer Transfusionsfreiheit nach lediglich 12 Wochen gemäß der vergleichenden Erhebung in der TP1 lassen sich somit keine Aussagen zur langfristigen Vermeidung von Transfusionen ableiten. Zudem wurden vorliegend Patientinnen und Patienten, welche die im Studienprotokoll festgelegten Kriterien für eine Transfusion erfüllten, als transfundiert gewertet, unabhängig davon, ob eine Transfusion verabreicht wurde. Somit wurden Personen als

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
der "Association for the Advancement of Blood & Biotherapies" (AABB) umfassen restriktive Transfusionsstrategien in der Regel einen Schwellenwert von 7 g/dl (11). Folglich reduzieren Transfusionen ab einem restriktiven Hämoglobinwert von 7 g/dl sowohl Symptome der Anämie als auch die Exposition mit Fremdblut. Die Vermeidung von Transfusionen unterhalb dieses Schwellenwerts erscheint damit sinnvoll und patientenrelevant. Da Transfusionen unterhalb des Schwellenwerts von 7 g/dl indiziert sind, sollten sie regelhaft verabreicht werden. Dementsprechend sollte nur ein sehr geringer Anteil an Patienten ohne Transfusion mit einem Hämoglobinwert < 7 g/dl als Nonresponder klassifiziert worden sein. Ein Hämoglobinwert von 7 g/dl wird als Schwellenwert sowohl in den deutschen Querschnittsleitlinien als auch den internationalen AABB-Leitlinien referenziert. Somit sollte diese Operationalisierung den Versorgungsalltag adäquat widerspiegeln. Zudem wurde auch im Nutzenbewertungsverfahren von Ravulizumab im Anwendungsgebiet der PNH die Transfusionsvermeidung als patientenrelevant erachtet (12, 13). In den für die Nutzenbewertung relevanten Studien wurden Patienten, die die Transfusionskriterien erfüllten, zur „Gruppe der Patienten mit Transfusionsbedarf gezählt, unabhängig davon, ob sie tatsächlich eine Transfusion erhielten oder nicht“ (14). Fazit: In der Gesamtschau schätzt die Novartis Pharma GmbH die Operationalisierung des Endpunkts <i>Transfusionsvermeidung</i> basierend auf den Ausführungen in nationalen und internationalen Leitlinien als patientenrelevant und übertragbar auf den Versorgungsalltag ein.	Nonresponder („transfundiert“) gewertet, wenn sie die Kriterien zur Transfusion erfüllten, aber tatsächlich keine Transfusion erhielten. Die Ergebnisse zum Endpunkt Transfusionsfreiheit sind daher im vorliegenden Fall nicht bewertbar und somit nicht geeignet, um das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren. Der Endpunkt wird nur ergänzend dargestellt.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Onkopedia Leitlinie: Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH). 2023 [Zuletzt aktualisiert Juni 2023; abgerufen am 13.09.2024]; Abrufbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/paroxysmale-naechtlische-haemoglobinurie-pnh/@guideline/html/index.html>.
2. Rother RP, Bell L, Hillmen P, Gladwin MT. The clinical sequelae of intravascular hemolysis and extracellular plasma hemoglobin: a novel mechanism of human disease. JAMA. 2005;293(13):1653-1662. Epub 2005/04/07.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 VerO Wirkstoff: Danicopan. 2024.
4. Weitz I, Meyers G, Lamy T, Cahn JY, Uranga MT, García Vela JA, et al. Cross-sectional validation study of patient-reported outcomes in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. Intern Med J. 2013;43(3):298-307. Epub 2012/08/23.
5. Nishimura JI, Kanakura Y, Ware RE, Shichishima T, Nakakuma H, Ninomiya H, et al. Clinical course and flow cytometric analysis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the United States and Japan. Medicine. 2004;83(3):193-207. Epub 2004/05/01.
6. Ludwig H, Strasser K. Symptomatology of anemia. Semin Oncol. 2001;28(Suppl 8):7-14. Epub 2001/06/08.
7. Brodsky RA, Young NS, Antonioli E, Risitano AM, Schrezenmeier H, Schubert J, et al. Multicenter phase 3 study of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood. 2008;111(4):1840-1847. Epub 2007/12/07.
8. Schrezenmeier H, Muus P, Socié G, Szer J, Urbano-Ispizua A, Maciejewski JP, et al. Baseline characteristics and disease burden in patients in the International Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Registry. Haematologica. 2014;99(5):922-929. Epub 2014/02/04.
9. Gilliss BM, Looney MR, Gropper MA. Reducing noninfectious risks of blood transfusion. Anesthesiology. 2011;115(3):635-649. Epub 2011/07/28.
10. Bundesärztekammer (BÄK). Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten Gesamtnovelle 2020. 2020.
11. Carson JL, Stanworth SJ, Guyatt G, Valentine S, Dennis J, Bakhtary S, et al. Red Blood Cell Transfusion: 2023 AABB International Guidelines. JAMA. 2023;330(19):1892-1902. Epub 2023/10/12.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ravulizumab. 2020.
13. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Ravulizumab (paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie) –Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2019.
14. Alexion Pharma Germany GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V - Ravulizumab (Ultomiris®) - Modul 4 A. 2019.

5.4 Stellungnahme Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.

Datum	23.09.2024
Stellungnahme zu	Danicopan (Handelsname Voydeya®)
Stellungnahme von	<i>Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI)</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Der BPI nimmt im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zu der am 02.09.2024 veröffentlichten Nutzenbewertung zum Wirkstoff Danicopan (Vorgangsnummer 2024-06-01-D-1066) nachfolgend Stellung [1]. Für den Wirkstoff Danicopan (Voydeya®) hatte das Bewertungsverfahren am 1. Juni 2024 begonnen. Hierbei handelt es sich um ein Verfahren für ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug). Danicopan ist als Zusatztherapie zu Ravulizumab oder Eculizumab zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die eine residuale hämolytische Anämie haben, zugelassen [2]. Die vom G-BA durchgeführte Nutzenbewertung basiert auf der zulassungsbegründenden Studie ALPHA. Hierbei handelt es sich um eine internationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Danicopan als Zusatztherapie zu einem C5-Inhibitor (Ravulizumab oder Eculizumab) gegenüber Placebo in Kombination mit einem C5-Inhibitor (Ravulizumab oder Eculizumab) bei Patientinnen und Patienten mit PNH und klinisch signifikanter extravasaler Hämolyse. Die Studie umfasste vier Phasen: eine 12-wöchige randomisierte, doppelblinde Placebo-kontrollierte Phase (TP1), gefolgt von einer 12-wöchigen unkontrollierten, offenen Phase (TP2), in der alle Studienteilnehmenden, welche zuvor im Placebo-Arm waren, auf Danicopan umgestellt wurden. Alle teilnehmenden Patientinnen und Patienten sollten anschließend an einer 12-monatigen offenen	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Extensionsphase (LTE1) teilnehmen, die Teilnahme an einer weiteren 12-monatigen offenen Extensionsphase (LTE2) war optional. Für die vom G-BA veröffentlichte Nutzenbewertung wurden vergleichende Analysen für die randomisiert-kontrollierte Phase TP1 (bis Woche 12) dargestellt. Insgesamt stellt der G-BA für den Endpunkt Morbidität mehrere statistisch signifikant positive Effekte fest.	
Qualität und Evidenzgrad der vorgelegten Daten und Berücksichtigung patientenrelevanter Endpunkte zur Bewertung des Zusatznutzens heranziehen Der pharmazeutischen Unternehmer hat ein für ein sehr seltenes Leiden vergleichsweise umfangreiches Studienprogramm vorgelegt, in dem eine Vielzahl von Daten im Rahmen der Studie ALPHA erhoben wurde. Diese entspricht als randomisierte kontrollierte Studie den Anforderungen an einen sehr hohen Evidenzgrad. In der ALPHA Studie wurden viele patientenrelevante Endpunkte, u.a. Lebensqualität mit dem EORTC QLQ-C30 und EQ-5D VAS sowie Transfusionsbedarf/-vermeidung erhoben, die grundsätzlich zur Beurteilung des Zusatznutzens herangezogen werden sollen. Der G-BA berücksichtigt in seiner Nutzenbewertung nicht die Hämoglobinwert-assoziierten Endpunkte sowie weitere zentrale klinische Parameter zur Beurteilung des Krankheitsverlaufs in der PNH (wie Lactatdehydrogenase (LDH) und Absolute Retikulozytenzahl (ARC)), ebenso wie den Endpunkt Transfusionsbedarf.	Der Endpunkt Veränderung des Hb-Wertes von Baseline bis Woche 12 war der primäre Endpunkt der Studie ALPHA. Der Endpunkt stellt einen Laborparameter ohne direkten Symptombefund dar und ist nicht per se patientenrelevant.

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Aus Sicht des G-BAs stellen Hämoglobinwert-assoziierte Endpunkte Laborparameter ohne direkten Symptombefund dar und wären nicht per se patientenrelevant. Aus klinischer Sicht sollte das hämatologische Therapieansprechen bei Patientinnen und Patienten mit PNH die Grundlage der Beurteilung des individuellen Therapieansprechens als auch der Maßstab innerhalb von klinischen Studien sein [3]. Der pU weist auf Untersuchungen zu den Korrelationen des Hämoglobinwertes und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität hin [4], jedoch werden diese vorgelegten Untersuchungen nicht für eine Validierung des Hämoglobinwertes als Surrogat als geeignet erachtet. In der ALPHA-Studie – sowie auch in den meisten anderen klinischen Studien zur PNH – werden Hämoglobin-assoziierte Werte als primärer Endpunkt untersucht. Dies unterstreicht die klinische Relevanz dieses Parameters. Der Ausschluss des primären Endpunkts der Zulassungsstudie ALPHA ist nach Auffassung des BPI nicht sachgerecht. In der Nutzenbewertung sollen die Besonderheiten der Therapiesituation berücksichtigt werden. Insbesondere vor dem Hintergrund der Seltenheit der Erkrankung sind die Anforderung an die Patientenrelevanz eines Endpunktes sachgerecht zu überprüfen und der primäre Endpunkt in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen. Ebenfalls werden die Endpunkte zum Transfusionsbedarf (transfundierte Erythrozyteneinheiten und Transfusionsfälle) nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt. Begründet wird dies durch eine fehlende Patientenrelevanz, da es im vorliegenden Anwendungsgebiet	Der Endpunkt Transfusionsfreiheit während der TP1 beschreibt den Anteil der Patientinnen und Patienten, der ab Baseline bis Woche 12 keine Transfusion benötigte. Bei Erfüllung eines der folgenden Kriterien war laut Studienprotokoll eine Transfusion mit Erythrozytenkonzentraten (EK) indiziert:

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
insbesondere patientenrelevant sei, ob es zu einer dauerhaften und langfristigen Transfusionsvermeidung käme. Allein die Reduktion der transfundierten Erythrozyteneinheiten und der Transfusionsfälle wird nicht per se als patientenrelevant angesehen. Aufgrund der bekannten Risiken der Transfusion von Erythrozytenkonzentraten und den damit verbundenen, teils schwerwiegenden Symptomen bis hin zum Tod, ist die Transfusionsvermeidung als bedeutender patientenrelevanter Endpunkt einzuschätzen, der bereits in früheren Verfahren der Nutzenbewertung als patientenrelevant akzeptiert worden ist [5,6]. Es erscheint somit aus Sicht des BPI nur folgerichtig, dass der G-BA auch die Patientenrelevanz des Transfusionsbedarfs anerkennt und den Endpunkt für die Nutzenbewertung berücksichtigt.	• Hb-Wert von < 7 g/dl, unabhängig vom Vorhandensein klinischer Anzeichen oder von Symptomen • Hb-Wert von < 9 g/dl mit Anzeichen oder Symptomen von ausreichendem Schweregrad, um eine Transfusion zu rechtfertigen. Viele Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet benötigen regelmäßig Transfusionen. Eine langfristige bzw. nachhaltige Vermeidung von Transfusionen (Transfusionsfreiheit bzw. langfristige Transfusionsvermeidung) unter Einhaltung eines definierten Mindestwertes an Hämoglobin stellt im vorliegenden Anwendungsgebiet ein relevantes Therapieziel dar, mit dem eine Kontrolle der Anämie und von anämiebedingten Symptomen bei gleichzeitigem Verzicht auf Transfusionen erreicht wird. Somit kann eine langfristige Transfusionsfreiheit einen patientenrelevanten Endpunkt im vorliegenden Anwendungsgebiet darstellen. Bei der PNH handelt es sich um eine chronische Erkrankung. Aus einer Transfusionsfreiheit nach lediglich 12 Wochen gemäß der vergleichenden Erhebung in der TP1 lassen sich somit keine Aussagen zur langfristigen Vermeidung von Transfusionen ableiten. Zudem wurden vorliegend Patientinnen und Patienten, welche die im Studienprotokoll festgelegten Kriterien für eine Transfusion erfüllten, als transfundiert gewertet, unabhängig davon, ob eine Transfusion verabreicht wurde. Somit wurden Personen als Nonresponder („transfundiert“) gewertet, wenn sie die Kriterien zur Transfusion erfüllten, aber tatsächlich keine Transfusion erhielten. Die Ergebnisse zum Endpunkt Transfusionsfreiheit sind daher im vorliegenden Fall nicht bewertbar und somit nicht geeignet, um das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren. Der Endpunkt wird nur ergänzend dargestellt.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

- [1] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V, Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO – Wirkstoff: Danicopan. 02.09.2024. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7731/2024-06-01_Nutzenbewertung-G-BA_Danicopan_D-1066.pdf [Zugriff 18.09.2024].
- [2] Fachinformation VOYDEYA Filmtabletten. Alexion. Stand April 2024. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/024327/voydeya-50-mg-100-mg-filmtabletten> [Zugriff 18.09.2024].
- [3] Schubert, J., Bettelheim, P., Brümmendorf, et al. Paroxymale nächtliche Hämoglobinurie (PNH). Onkopedia Leitlinie. Empfehlung der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Stand: 06/2023. Verfügbar unter <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/paroxysmale-naechtliche-haemoglobinurie-pnh/@guideline/html/index.html> [Zugriff 18.09.2024].
- [4] Alexion Pharma Germany GmbH. 2024. Modul 4 des Dossier zur Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Danicopan (Paroxysmale Hämoglobinurie bei residualer hämolytischer Anämie, Zusatztherapie zu Ravulizumab oder Eculizumab). Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7729/2024_05_28_Modul4A_Danicopan.pdf [Zugriff 18.09.2024].
- [5] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ravulizumab vom 6. Februar 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4155/2020-02-06_AM-RL-XII_Ravulizumab_D-463_BAnz.pdf [Zugriff 18.09.2024].
- [6] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Pegcetacoplan (Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie, vorbehandelte Patienten) vom 15. September 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5617/2022-09-15_AM-RL-XII_Pegcetacoplan_D-770_BAnz.pdf [Zugriff 18.09.2024].

5.5 Stellungnahme Verbandforschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	23.09.2024
Stellungnahme zu	Danicopan (Voydeya)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verbandforschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hintergrund Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 2. September 2024 eine Nutzenbewertung zu Danicopan (Voydeya) von Alexion Pharma Germany GmbH veröffentlicht. Das Orphan Drug Danicopan ist zugelassen als Zusatztherapie zu Ravulizumab oder Eculizumab zur Behandlung von Erwachsenen mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die eine residuale hämolytische Anämie haben. Der G-BA zieht in seiner Bewertung die zulassungsbegründende Studie heran. In der zusammenfassenden Darstellung der Ergebnisse weist der G-BA unter anderem Vorteile bei den Endpunkten Fatigue, körperliche Funktion sowie soziale Funktion aus. Der Hersteller beansprucht im Dossier einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.	
Relevante Teile der zulassungsbegründenden und nutzentragenden Evidenz in der Bewertung der G-BA-Geschäftsstelle als nicht bewertungsrelevant eingestuft Festzustellen ist, dass in der Nutzenbewertung des G-BA unter anderem der relevante Endpunkt Transfusionsfreiheit nicht berücksichtigt wurde und lediglich ergänzend dargestellt wird. Der Ausschluss dieses Endpunkts widerspricht u.a. der Feststellung der Zulassungsbehörde, die diesen Studienendpunkt als bewertungsrelevant und nutzentragend einstuft. Der ausgeschlossene Endpunkt ist nach Auffassung des vfa unmittelbar patientenrelevant. Er sollte in der Nutzenbewertung	Der Endpunkt Transfusionsfreiheit während der TP1 beschreibt den Anteil der Patientinnen und Patienten, der ab Baseline bis Woche 12 keine Transfusion benötigte. Bei Erfüllung eines der folgenden Kriterien war laut Studienprotokoll eine Transfusion mit Erythrozytenkonzentraten (EK) indiziert: • Hb-Wert von < 7 g/dl, unabhängig vom Vorhandensein klinischer Anzeichen oder von Symptomen • Hb-Wert von < 9 g/dl mit Anzeichen oder Symptomen von ausreichendem Schweregrad, um eine Transfusion zu rechtfertigen.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
berücksichtigt werden. Generell ist zudem zu kritisieren, dass Nichtberücksichtigung der best verfügbaren Evidenz insgesamt der in der Nutzenbewertung verankerten Vorgabe des G-BA widerspricht, eine Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens „auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien“ durchzuführen. Eine Bewertung, in der die zulassungsbegründenden Studienergebnisse ausgeschlossen wird, genügt jedoch nicht dieser Vorgabe. Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt vielmehr auf Basis eines selektiven Ausschnitts der für die Zulassung relevanten Ergebnisse.	Viele Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet benötigen regelmäßig Transfusionen. Eine langfristige bzw. nachhaltige Vermeidung von Transfusionen (Transfusionsfreiheit bzw. langfristige Transfusionsvermeidung) unter Einhaltung eines definierten Mindestwertes an Hämoglobin stellt im vorliegenden Anwendungsgebiet ein relevantes Therapieziel dar, mit dem eine Kontrolle der Anämie und von anämiebedingten Symptomen bei gleichzeitigem Verzicht auf Transfusionen erreicht wird. Somit kann eine langfristige Transfusionsfreiheit einen patientenrelevanten Endpunkt im vorliegenden Anwendungsgebiet darstellen. Bei der PNH handelt es sich um eine chronische Erkrankung. Aus einer Transfusionsfreiheit nach lediglich 12 Wochen gemäß der vergleichenden Erhebung in der TP1 lassen sich somit keine Aussagen zur langfristigen Vermeidung von Transfusionen ableiten. Zudem wurden vorliegend Patientinnen und Patienten, welche die im Studienprotokoll festgelegten Kriterien für eine Transfusion erfüllten, als transfundiert gewertet, unabhängig davon, ob eine Transfusion verabreicht wurde. Somit wurden Personen als Nonresponder („transfundiert“) gewertet, wenn sie die Kriterien zur Transfusion erfüllten, aber tatsächlich keine Transfusion erhielten. Die Ergebnisse zum Endpunkt Transfusionsfreiheit sind daher im vorliegenden Fall nicht bewertbar und somit nicht geeignet, um das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren. Der Endpunkt wird nur ergänzend dargestellt.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

5.6 Stellungnahme Dr. Jörg Chromik; Universitätsklinikum Frankfurt

Datum	22.09.2024
Stellungnahme zu	Danicopan
Stellungnahme von	Dr. Jörg Chromik Leitung Hämatologische Ambulanz, Leitung Studienambulanz Hämatologie Medizinische Klinik 2 Universitätsklinikum Frankfurt am Main Theodor-Stern-Kai 60590 Frankfurt am Main 069-6301-5677 joerg.chromik@unimedizin-ffm.de

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. Jörg Chromik; Universitätsklinikum Frankfurt

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Danicopan (Voydeya) ist seit April 2024 als Zusatztherapie zu Ravulizumab oder Eculizumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die eine residuale hämolytische Anämie haben zugelassen. Im Folgenden soll aus Sicht des Behandlers dargelegt werden, warum dieses Medikament bei der Therapie der PNH einen wichtigen Stellenwert und im praktischen Alltag einen Zusatznutzen hat. Die der Zulassung zugrundeliegenden Studien wurden bereits ausführlich in der Nutzenbewertung des GBA erwähnt und sollen hier nicht wiederholt werden. Aus der Perspektive des behandelnden Arztes ist Danicopan von besonderem Nutzen, weil 1. bei einem erheblichen Anteil von PNH Patienten unter terminaler Komplementinhibition nur ein partielles oder minores Ansprechen zu verzeichnen ist, 2. neben einem begleitenden Knochenmarksversagenssyndrom die häufigste Ursache für ein nicht optimales Ansprechen die Entwicklung einer relevanten extravasalen Hämolyse darstellt, 3. Danicopan in Ergänzung zu einer terminalen C5-Blockade mit langer Halbwertszeit ein hohes Maß an Sicherheit für die Patienten bietet und 4. auch Patienten mit hoher Reisetätigkeit eine praktikable und sichere Therapie zur Verfügung gestellt bekommen. Ad 1.) Eine real-life Studie von Debureaux et al. (<i>Bone Marrow Transplant</i> 2021) kategorisiert das Ansprechen auf eine terminale Komplementinhibition mit Eculizumab aufgrund der im klinischen Alltag	

Stellungnehmer: Dr. Jörg Chromik; Universitätsklinikum Frankfurt

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
meist verfügbaren Parameter Transfusionsnotwendigkeit, Hb-Wert, LDH-Wert größer dem 1,5-fachen des oberen Normwertes sowie Retikulozytenzahl größer 150/nl in 4 Hauptgruppen und wertet 160 Patienten im Hinblick auf diese Parameter aus. Dabei zeigte sich, dass nur 21,3% ein komplettes Ansprechen auf die Therapie erreichten und 11% als minor- oder nichtansprechende Patienten gewertet wurden. Diese Daten bestätigen den hohen medizinischen Bedarf einer Therapieoptimierung vieler PHN Patienten unter terminaler Komplementinhibition. Auch wenn die o.g. angewendeten Parameter aufgrund von Komorbiditäten, Lebenssituation, Mobilität, Gewöhnungseffekten und anderen Parametern keine generelle interindividuelle Vergleichbarkeit zulassen spiegeln Sie in der Gesamtheit doch recht zuverlässig das Ansprechen auf die aktuelle Therapie bzw. den Bedarf an eine Therapieumstellung wieder. Der Hb-Wert ist zwar als absolute Größe nur schlecht als Surrogat für die individuell gespürte Lebensqualität validiert und zudem im Hinblick auf Aktivität für Hämolyse sehr stark von der Kompensationsfähigkeit des Knochenmarks abhängig, trotzdem deutet ein nicht normwertiger Hb-Wert in Kombination mit erhöhten Retikulozytenzahlen meist auf eine relevante Resthämolyseaktivität hin. In Ermangelung anderer validierter Parameter sowie der in der Praxis hohen Verfügbarkeit stellt er somit in Zusammenschau mit den Retikulozytenwerten einen entscheidenden Richtwert zur Abschätzung der Therapiegüte dar. Noch eindrücklicher trifft dies für die Transfusionsbedürftigkeit von Patienten als klinischen Parameter für die Güte des Ansprechens zu. Eine Transfusionspflichtigkeit stellt trotz der wie oben in Bezug auf Hb-Wert	

Stellungnehmer: Dr. Jörg Chromik; Universitätsklinikum Frankfurt

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
beschrieben schlechten interindividuellen Vergleichbarkeit und standardisierten bzw. validierten Hb-Wert als Transfusionstrigger immer eine deutliche Einschränkung der Lebensqualität dar. Aufgrund der Pathophysiologie der Erkrankung sowie der Wirkweise der Therapie stellen sich die Veränderungen der messbaren Parameter meist innerhalb kurzer Zeit – wenige Tage bis Wochen – ein und persistieren anschließend absehbar. Ad 2.) Da das Auftreten von extravasaler Hämolyse neben begleitenden Knochenmarksversagen die häufigste Ursache für ein nicht optimales Ansprechen auf eine terminale Komplementinhibition mit Eculizumab darstellt (Risitano AM, et al. Front Immunol. 2019 Jun 14;10:1157) ist nach Sicherung des Pathomechanismus die gezielte Behandlung dieses „Escapemechanismus“ die Therapie der Wahl. Danicopan unterdrückt aufgrund der Wirkung am proximalen Teil der Komplementkaskade relevant neben der terminalen Komplementaktivierung auch die aus dem proximalen Teil der Komplementkaskade angestoßene extravasale Hämolyse. Ad 3.+4.) Unter suffizienter Komplementinhibition kommt es zu einer erheblichen Expansion des PNH-Klons. Damit geht einher, dass der gewollte oder ungewollte Wegfall einer suffizienten Inhibition das Auftreten eine schwergradigen Hämolyseaktivität nach sich zieht. Proximale Komplementinhibitoren wie Danicopan, Iptacopan und Pegcetacoplan weisen im Vergleich zu Ravulizumab und Eculizumab eine deutlich kürzere Halbwertszeit auf. Dies birgt die Gefahr, dass schon eine oder wenige verpasste Dosen innerhalb von Stunden bzw. wenigen	

Stellungnehmer: Dr. Jörg Chromik; Universitätsklinikum Frankfurt

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Tagen eine schwergradige Hämolyse auslösen können. Da Danicopan in Kombination mit den vergleichsweise lang wirksamen Medikamenten Eculizumab oder Ravulizumab angewendet wird besteht bei dieser Medikamentenkombination immer eine „absichernde“ terminale Komplementinhibition. Diese ist insbesondere für Patienten vorteilhaft, bei denen phasenweise eine nicht suffiziente Absorption mit folgenden insuffizienten Wirkspiegeln zu befürchten ist. Dies betrifft zum Beispiel Patienten mit episodenhaft auftretender Malabsorption bei Darmentzündung und/oder Diarrhoen. Aber auch bei unvorhersehbaren Inflammationen und oder Diarrhoen wie zum Beispiel einer Reisediarrhoe kann die Kombinationstherapie daher von Vorteil sein. Ebenso kann diese Strategie bei Patienten mit phasenweiser Incompliance mit einem deutlich reduzierten Risiko für schwere hämolytische Schübe verknüpft sein. Auch für Patienten mit hoher Reisetätigkeit kann die Kombinationstherapie einen deutlichen Zusatznutzen in Bezug auf Vereinbarkeit von wirksamer proximaler Therapie mit langanhaltender „Basissicherheit“ durch terminale Therapie mit Ravulizumab bedeuten. Nicht zuletzt sollte hierbei auch bedacht werden, dass die alternativen Therapieoptionen entweder aufgrund von Lagerungsanforderungen (Pegcetacoplan/Kühlware) nur recht kompliziert mit sich zu führen sind oder es bei Nichtverfügbarkeit der Medikamente durch zum Beispiel Verlust oder unvorhergesehener Verlängerung der Reise zu akut auftretenden Hämolysen kommen könnte.	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Zusammenfassend bietet die Kombinationstherapie aus Eculizumab bzw. Ravulizumab mit Danicopan für geeignete Patienten einen praktischen Zusatznutzen im Vergleich zu der Monotherapie mit Eculizumab bzw. Ravulizumab. Zudem bieten die verfügbaren Therapieoptionen (Danicopan+Eculizumab/Ravulizumab, Iptacopan, Pegcetacoplan) jeweils unterschiedliche Vorteile und Nachteile im direkten Vergleich wobei hierzu im Bezug auf Danicopan+Eculizumab/Ravulizumab nicht zuletzt der wahrscheinlich vorhandene Sicherheitsaspekt durch die Kombination einer langanhaltenden terminalen Komplementinhibition mit der vergleichsweise kurzwirksamen proximalen Komplementinhibition bei der Bewertung des Zusatznutzen zu berücksichtigen ist.	Für die Nutzenbewertung von Danicopan als Zusatztherapie zu Ravulizumab oder Eculizumab zur Behandlung Erwachsener mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die eine residuale hämolytische Anämie haben, liegen Ergebnisse der Studie ALPHA vor. Im Rahmen der 12-wöchigen, doppelblinden, randomisiert kontrollierten Phase (TP1) der Studie wurde Danicopan gegenüber Placebo verglichen (bei jeweils stabiler Hintergrundtherapie mit Ravulizumab oder Eculizumab). Bei der PNH handelt es sich um eine chronische Erkrankung. Entsprechend wird vom G-BA im Anwendungsgebiet der PNH, wie bereits in den vorherigen Beschlüssen zu Ravulizumab und Pegcetacoplan festgestellt, regelhaft eine vergleichende Studiendauer von mindestens 24 Wochen als erforderlich angesehen. Vor diesem Hintergrund wird die Dauer der TP1 der Studie ALPHA von 12 Wochen insgesamt als zu kurz angesehen, um aus den vorliegenden Daten belastbare Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten zu können. Zudem ergeben sich weitere Unsicherheiten, da die TP1 vorzeitig beendet wurde und somit die Erhebungen von einem Teil der Patientinnen und Patienten im Interventions- und Kontrollarm gegen Ende der TP1 unverblindet erfolgten. Darüber hinaus ist eine ungewollte Entblindung des Studienpersonals nicht auszuschließen, da dem behandelnden Studienpersonal die Hämoglobinwerte der Patientinnen und Patienten bekannt waren.

Stellungnehmer: Dr. Jörg Chromik; Universitätsklinikum Frankfurt

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Zusammenfassend lassen die vorliegenden Daten zu Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen insbesondere aufgrund der mit 12 Wochen zu kurzen Dauer der TP1 keine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Danicopan zu. Im Ergebnis wird für Danicopan als Zusatztherapie zu Ravulizumab oder Eculizumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die eine residuale hämolytische Anämie haben, ein nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

5.7 Stellungnahme Prof. Schrezenmeier, Institut für Transfusionsmedizin / Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immungenetik gGmbH Ulm

Datum	23.09.2024
Stellungnahme zu	Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Wirkstoff: Danicopan (Voydeya®) Anwendungsgebiet: Behandlung einer residualen hämolytischen Anämie bei erwachsenen Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH) als Zusatztherapie zu Ravulizumab oder Eculizumab. Vorgangsnummer 2024-06-01-D-1066
Stellungnahme von	<i>Prof. Dr. med. Hubert Schrezenmeier</i> Institut für Transfusionsmedizin, Universität Ulm und Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immungenetik gGmbH Hemholtzstraße 10, 89081 Ulm

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Hubert Schrezenmeier, Institut für Transfusionmedizin Universität Ulm und Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immungenetik gGmbH, Helmholtzstraße 10, 89081 Ulm

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Hubert Schrezenmeier

Institut für Transfusionsmedizin / Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immungenetik gGmbH, Helmholtzstraße 10, 89081 Ulm

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Zu 2.3.2, Seite 16 und erster Abschn itt S.17	Anmerkung zu Endpunkt Hämoglobin: In der Nutzenbewertung wird der Endpunkt Hämoglobin (HB) nicht berücksichtigt. Als Grund wird angegeben „<i>fehlende Patientenrelevanz</i>“. Dieser Bewertung ist zu widersprechen. Hämoglobin ist zwar ein Laborparameter, korreliert aber mit Anämiesymptomen und Fatigue. Dies sind Symptome, welche in erheblichem Maße die Morbidität der Patienten bestimmen ([1;2]). Weitere Symptome, welche für die Patienten relevant sind, werden durch die Hämolyse bedingt [1;2]. Bei der PNH besteht eine Korrelation zwischen der Hämolyse-Aktivität und dem Hämoglobinwert – soweit keine hämatopoetische Insuffizienz vorliegt. Letztere war bei den Patienten in der Alphastudie durch die Einschlusskriterien ausgeschlossen. Somit kann in der Quintessenz Hämoglobin als in hohem Maße Patienten-relevanter Parameter gesehen werden, welcher direkt mit der hämolytischen Aktivität und der Anämiesymptomatik korreliert und damit in dem ganzen Spektrum PNH-bedingter Symptome. Es war auch gerade die residuelle Anämie, welche trotz des Erfolgs der terminalen Komplementinhibition in vielen Fällen besteht, welche zur Entwicklung weiterer proximal wirkender Komplementinhibitoren geführt hat [3;4]: Bei etwa 18 bis 35 % der mit terminalen Komplementinhibitoren behandelten Patienten verbleibt eine Anämie [5-7]. Dies kann auf einer pharmakokinetischen Durchbruchhämolyse, einer pharmakodynamischen Durchbruchhämolyse oder ein zugrunde liegendes Knochenmarkversagen zurückzuführen sein [8]. Insbesondere das Auftreten einer extravasalen Hämolyse (EVH) ist eine wichtige Folge der C5-Blockade. C3-Fragmente können sich immer noch an PNH-Erythrozyten binden, denen die Expression des GPI-verankerten	Der Endpunkt Veränderung des Hb-Wertes von Baseline bis Woche 12 war der primäre Endpunkt der Studie ALPHA. Der Endpunkt stellt einen Laborparameter ohne direkten Symptombezug dar und ist nicht per se patientenrelevant.
--	---	---

2.3.2., Seite 16 und erster Abschn	Proteins CD55 fehlt, sodass die C3-Aktivierung nicht gehemmt wird [5;9;10]. Die extravasale Hämolyse kann somit den klinischen Nutzen der C5-Hemmung verringern [5;9;10]. Das häufige Auftreten extravasaler Hämolyse bei effizienter Blockade der terminalen Komplementinaktivierung durch C5-Inhibitoren hat zur Entwicklung proximal wirkender Komplementinhibitoren geführt, die genau diese extravasale Hämolyse verhindern sollen [3;4], darunter Pegecetacoplan [11], Iptacopan [12] und Danicopan [13]. Bezeichnenderweise war in allen entsprechenden Zulassungsstudien die Verbesserung der Anämie (Hb-Anstieg um einen bestimmten Differenzbetrag gegenüber dem Ausgangswert und/oder über einen definierten Zielwert) der primäre Endpunkt [11-13]. Dies bedeutet alle Studien hatten die Verbesserung der Anämie als patientenrelevanten Endpunkt in den Fokus gestellt. Die vor der Behandlung mit den proximalen Inhibitoren bestehende Anämie ist für die Patienten klinisch relevant und beeinträchtigt die Lebensqualität. Daher ist die Verbesserung der Anämie –gemessen an dem Parameter Anämie- ein klinisch relevanter Endpunkt. Im Hinblick auf die angestrebte Kontrolle der Hämolyse (sowohl extravasal als auch intravasal) und mit Blick auf klinische Relevanz war es somit folgerichtig in diesen Studien Hämoglobin als klinisch relevanten Endpunkt zu wählen. Ein weiteres wichtiges Kriterium für den Therapieerfolg und auch mit Relevanz für die Patienten ist die Vermeidung von Transfusionen. Der Transfusionsbedarf korreliert mit der hämolytischen Aktivität. In so weit gilt die oben schon vorgetragene Argumentation bezüglich der Patientenrelevanz. Vorgeschlagene Änderung Berücksichtigung des Endpunktes Hämoglobin für die Nutzenbewertung als Patientenrelevanten Endpunkt.	
---	--	--

itt Seite 17.		
2.3.2, S17,	Anmerkung: In der Nutzenbewertung wird hinterfragt, „<i>ob die studienspezifischen Kriterien für eine Transfusion als angemessen betrachtet werden können.</i>“ In den <i>Querschnittsleitlinien der Bundesärztekammer zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten</i> wird im Kapitel 1.5.1.3 (Chronische Anämie) empfohlen, bei Patienten mit chronischer Anämie und HB-Wert unter 8 – 7 g/dl die Indikation für die Gabe von Erythrozytenkonzentraten primär anhand der individuellen klinischen Symptomatik zu stellen. Damit ist zum Ausdruck gebracht, dass zum einen eine Patienten-individuelle Entscheidung erfolgen sollte, allerdings in dem Bereich der Hämoglobinwerte über 7 g/dl. Bei Unterschreiten dieses Wertes besteht eine Transfusionsindikation. Wir verweisen auch auf die Tabelle 1.5.1.2 in den Querschnittsleitlinien, welche bei einer Hämoglobinkonzentration von 7 g/dl die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten empfiehlt und bei Unterschreiten des Grenzwertes von 7 g/dl die Transfusionsindikation <u>nicht</u> abhängig macht von Kompensationsfähigkeit oder den Hinweisen auf anämische Hypoxie (somit Anämiesymptomen) wie es für Transfusionsindikationen in den Hämoglobinbereichen 7 – 8 g/dl bzw. 8 – 10 g/dl in diesen Empfehlungen der Fall ist. Somit ist eine Transfusion von Erythrozytenkonzentraten bei Unterschreiten der Hämoglobinkonzentration von 7 g/dl sowohl Leitlinienkonform als auch übereinstimmend mit der klinischen Praxis.	
3.Absc chnitt ff.		

	Auf Seite 19 der Nutzenbewertung wird in Frage gestellt, ob die Transfusionsvermeidung nach 12 Wochen auch eine Aussage zur langfristigen Vermeidung von Bluttransfusionen erlaubt. Bei PNH ohne hämatopoetische Insuffizienz ist die Anämie und die in Konsequenz daraus entstehende Transfusionsbedürftigkeit durch das Ausmaß der intravasalen Hämolyse und der extravasalen Hämolyse bedingt. Damit ist die Lebensdauer der Erythrozyten wesentlich verkürzt und bei Patienten mit hoher hämolytischer Aktivität können damit auch Erythrozytentransfusionen in kurzen Intervallen erforderlich sein. Eine Vermeidung von Erythrozytentransfusionen nach 12 Wochen ist daher durchaus indikativ für die Kontrolle der hämolytischen Aktivität. Erfahrungen in der terminalen Komplementinhibition haben gezeigt, dass Transfusionsunabhängigkeit nach einem frühen Beobachtungszeitpunkt sehr gut auch mit Transfusionsfreiheit im langfristigen Verlauf korrelierte [14]. Auch bei proxymalen Inhibitoren wurde dies bestätigt: In der PEGASUS-Studie mit dem proxymalen C3-Inhibitor Pegcetacoplan wurden nach 16 Wochen Transfusionsfreiheit bei 85 % der Pegcetacoplan-behandelten Patienten berichtet (im Vergleich zu nur 15 % in der Vergleichsgruppe mit Eculizumab-Therapie) [15]. In der offenen Verlängerungsphase über 48 Wochen wurde ein hohes Niveau der Transfusionsfreiheit bei den Pegcetacoplan-behandelten Patienten beibehalten (73 %) [16]. Auch in Studien mit Iptacopan gab es keinen Unterschied in der Transfusionsvermeidung, welche bei der initialen Auswertung [12] und nach einer Verlängerungsperiode beschrieben wurde [17]. Dies gilt auch für die Kombinationstherapie aus proximalem Faktor-D-Inhibitor Danicopan und terminaler C5-Inhibition mit Ravulizumab oder Eculizumab: In der hier in der Nutzenbewertung betrachteten Alpha-Studie wurde nach 12 Wochen eine Transfusionsfreiheit bei 83 % der Patienten beobachtet (im Vergleich von nur 38 % bei	
--	---	--

2.3.2, S17, 3 Abschnitt ff.	Patienten, welche nur eine terminale Komplementinhibition erhielten (P = 0,0004) [13]. In der weiteren Beobachtung in einer Long-Term-Extension wurde dies auch nach 24 Wochen bestätigt: Die C5-Inhibitor plus Danicopan-behandelten Patienten behielten auch bis Woche 24 ein hohes Maß an Transfusionsfreiheit (78 %) und die nach der 12-Wochen-Periode von C5-Inhibitor-Therapie plus Placebo auf C5-Inhibitor plus Danicopan-umgestellten Patienten zeigten dann nach 24 Wochen ebenfalls ein hohes Maß an Transfusionsfreiheit (90 %), nachdem diese Gruppe in der ersten 12-wöchigen Studienphase unter C5-Inhibition plus Placebo lediglich 38 % Transfusionsfreiheit zeigte [18] (Update vorgestellt bei der Jahrestagung der American Society of Hematology, Dezember 2023). Somit ist in der Gesamtbewertung festzustellen: der Erythrozyten-Transfusionsbedarf bei Patienten mit hämolytischer PNH ist Ausdruck hämolytischer Aktivität. Die Verbesserung der Kontrolle der Hämolyse führt sehr rasch zu einer Reduktion des Transfusionsbedarfs. Für verschiedene Komplement-Inhibitoren wurde in mehreren Verlaufsuntersuchungen gezeigt, dass kurzfristige Hämolysekontrolle und Reduktion des Transfusionsbedarfs auch mit entsprechender langfristiger Transfusionsfreiheit korreliert. Insoweit ist der in der Alphastudie nach 12 Wochen durch die Kombination der C5-Inhibition mit Danicopan gezeigte Nutzen in der Transfusionsfreiheit nicht nur statistisch signifikant, sondern auch langfristig klinisch bedeutsam. Vorgeschlagene Änderung: Berücksichtigung des Endpunktes Transfusionsvermeidung für die Bewertung des Nutzens der add-on-Therapie mit Danicopan zur Therapie mit einem C5-Inhibitor. Es sollte nicht in Frage gestellt werden, ob die studienspezifischen Kriterien für eine Transfusion angemessen waren bzw. ob eine Transfusionsvermeidung nach 12	Der Endpunkt Transfusionsfreiheit während der TP1 beschreibt den Anteil der Patientinnen und Patienten, der ab Baseline bis Woche 12 keine Transfusion benötigte. Bei Erfüllung eines der folgenden Kriterien war laut Studienprotokoll eine Transfusion mit Erythrozytenkonzentraten (EK) indiziert: • Hb-Wert von < 7 g/dl, unabhängig vom Vorhandensein klinischer Anzeichen oder von Symptomen • Hb-Wert von < 9 g/dl mit Anzeichen oder Symptomen von ausreichendem Schweregrad, um eine Transfusion zu rechtfertigen. Viele Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet benötigen regelmäßig Transfusionen. Eine langfristige bzw. nachhaltige Vermeidung von Transfusionen (Transfusionsfreiheit bzw. langfristige Transfusionsvermeidung) unter Einhaltung eines definierten Mindestwertes an Hämoglobin stellt im vorliegenden Anwendungsgebiet ein relevantes Therapieziel dar, mit dem eine Kontrolle der Anämie und von anämiebedingten Symptomen bei gleichzeitigem Verzicht auf Transfusionen erreicht wird. Somit kann eine langfristige
--	---	---

	Woche patientenrelevant sind und Bedeutung für die langfristige Transfusionsvermeidung haben.	Transfusionsfreiheit einen patientenrelevanten Endpunkt im vorliegenden Anwendungsgebiet darstellen. Bei der PNH handelt es sich um eine chronische Erkrankung. Aus einer Transfusionsfreiheit nach lediglich 12 Wochen gemäß der vergleichenden Erhebung in der TP1 lassen sich somit keine Aussagen zur langfristigen Vermeidung von Transfusionen ableiten. Zudem wurden vorliegend Patientinnen und Patienten, welche die im Studienprotokoll festgelegten Kriterien für eine Transfusion erfüllten, als transfundiert gewertet, unabhängig davon, ob eine Transfusion verabreicht wurde. Somit wurden Personen als Nonresponder („transfundiert“) gewertet, wenn sie die Kriterien zur Transfusion erfüllten, aber tatsächlich keine Transfusion erhielten. Die Ergebnisse zum Endpunkt Transfusionsfreiheit sind daher im vorliegenden Fall nicht bewertbar und somit nicht geeignet, um das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren. Der Endpunkt wird nur ergänzend dargestellt.
Zu Seite 52	Anmerkung zum Studiendesign: In der Bewertung des Studiendesigns und Verzerrungspotenzials wird in der Nutzenbewertung einerseits eingeräumt, dass das randomisiert kontrollierte Studiendesign geeignet ist, die Wirksamkeit und Sicherheit der Danicopan-Behandlung als Zusatztherapie zu einem C5-Inhibitor gegenüber Placebo als Zusatztherapie zu einem C5-Inhibitor zu untersuchen. Allerdings wird in Frage gestellt, ob die 12-wöchige Behandlungsdauer der randomisiert kontrollierten Behandlungsphase ausreichend ist, um den Zusatznutzen zu bewerten. Dies wird mit dem Hinweis auf die PNH als eine chronische Erkrankung begründet. Der Verweis auf die chronische Natur der PNH ist grundsätzlich richtig. Allerdings ist der zugrundeliegende Krankheitsprozess, d. h. die Hämolyse aufgrund eines Komplementregulationsdefektes ein kontinuierlich ablaufender pathophysiologischer Prozess. Das in der Alpha-Studie gezeigte	Unsicherheiten der Studie ALPHA Bei der PNH handelt es sich um eine chronische Erkrankung. Entsprechend wird vom G-BA im Anwendungsgebiet der PNH, wie bereits in den vorherigen Beschlüssen zu Ravulizumab und Pegcetacoplan vom G-BA festgestellt, regelhaft eine vergleichende Studiendauer von mindestens 24 Wochen als erforderlich angesehen. Vor diesem Hintergrund wird die Dauer der randomisierten, kontrollierten Studienphase TP1 der Studie ALPHA von 12 Wochen insgesamt als zu kurz angesehen, um aus den vorliegenden Daten belastbare Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten zu können. Zudem ergeben sich weitere Unsicherheiten aus dem vorzeitigen Abbruch der TP1, da somit die Erhebungen von einem Teil der Patientinnen und Patienten im Interventions- und Kontrollarm gegen Ende der TP1 unverblindet erfolgten. Darüber hinaus ist eine ungewollte Entblindung des Studienpersonals nicht auszuschließen,

S.52, Studie ndesig n	statistisch signifikante Erreichen der Endpunkte, welche auch klinisch bedeutsam sind, zeigt das Potenzial der Kombination des Faktor-D-Inhibitors Danicopan mit terminaler Komplementinhibition zur Kontrolle sowohl der intravasalen als auch der extravasalen Hämolyse [13;18;19]. Wie oben schon ausgeführt, haben bisherige Studien zu Komplementinhibitoren, sei es auf Ebene von C5 [14;20-22], Ebene von C3 [15;16] und Faktor B [12;17] gezeigt, dass die in den Studien nach 3 bis 4 Monaten erreichten Ergebnisse auch im weiteren Verlauf stabil blieben. Auch für Danicopan in Kombination mit C5-Inhibitoren werden durch die jüngst auf dem ASH-Meeting 2023 vorgestellte Auswertung der Long-Term-Extention die Ergebnisse der Analyse nach den ersten 12 Wochen bestätigt [18]. Es ist zu betonen, dass die Alpha-Studie Danicopan gegen Placebo in einem doppelt-verblindeten Design verglichen hat. Dies hebt die Alpha-Studie im positiven Sinne gegenüber anderen Studien mit proximalen Komplementinhibitoren hervor, welche nicht verblindet durchgeführt wurden. Diese Stärke des Studiendesigns der Alpha-Studie findet in der Nutzenbewertung nicht ausreichend Berücksichtigung. Vorgeschlagene Änderung: Bewertung des Nutzens auf die Auswertung nach 12 Wochen beziehen – ohne die im ersten Absatz des Abschnittes „Bewertung des Studiendesigns ... „ formulierte Einschränkung, dass eine 12-wöchige Behandlungsdauer für eine Bewertung nicht ausreichend sei.	da dem behandelnden Studienpersonal die Hämoglobinwerte der Patientinnen und Patienten bekannt waren. Die vorliegenden Daten sind daher, insbesondere aufgrund der mit 12 Wochen zu kurzen Dauer der TP1, nicht bewertbar und somit nicht geeignet um das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren.
--------------------------------	---	---

Zu 4.6, Seite 55 Sicherheit	Anmerkung zu Sicherheit und Durchbruchhämolysen: Im vorletzten Abschnitt wird auf die Durchbruchhämolysen verwiesen und auch anerkannt, dass in der Alphastudie keine schwerwiegenden Hämolyseereignisse beobachtet wurden. In der Nutzenbewertung wird dieser klinisch sehr wichtige Aspekt der Kontrolle schwerwiegender Durchbruchhämolysen eingeschränkt durch den Verweis auf Hinweise zur Dosierung sowie die Compliance. Durchbruchhämolysen sind jedoch nicht allein ein Compliance-Problem, sondern können auch bei adäquater Dosierung von Komplementinhibitoren durch überschießende Komplement-Aktivierung entstehen. Durch das spezifische Prinzip der dualen Hemmung sowohl der proximalen als auch der terminalen Komplementaktivierung bestehen jedoch Vorteile einer kombinierten terminalen <u>plus</u> proximalen Komplementinhibition gegenüber einer alleinigen Inhibition auf Ebene von C3. Dies soll an Daten zur Behandlung der PNH mit Pegcetacoplan verdeutlicht werden: Für Pegcetacoplan hat die PEGASUS-Studie gezeigt, dass Pegcetacoplan einer alleinigen Therapie Eculizumab in der Verbesserung des Hämoglobin- und Transfusionsbedarfs bei Erwachsenen mit PNH und Hämoglobinwerten > 10,5 g/dl trotz Eculizumab-Behandlung überlegen war [11;16]. Die Population von PNH-Erythrozyten, d. h. Erythrozyten, denen regulatorische Komplementproteine fehlen, ist bei Patienten, die Pegcetacoplan erhalten, größer (>90 %) als bei Patienten, die C5-Inhibitoren erhalten [11]. Diese große Erythrozyten-Population mit dem PNH-Defekt ist einem Hämolyserisiko ausgesetzt, wenn die Komplementaktivierung auf C3-Ebene nicht mehr ausreichend kontrolliert wird [10] – insbesondere angesichts des enormen Verstärkungspotenzials auf C3-Ebene [11] [10]. Daher kann es bei fehlender C5-Hemmung zu einer schwereren Durchbruchhämolyse	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.
---	--	--

(BTH) kommen, wenn C3 nicht mehr ausreichend blockiert wird [10;23]. In der PEGASUS-Studie berichteten 24 % der Patienten über eine Hämolyse, und 16 % der Patienten hatten Pegcetacoplan in Woche 48 abgesetzt [11;16].

Erfahrungen aus der Praxis und aus Compassionate use Programmen zeigen, dass während der Behandlung mit dem Einzelwirkstoff Pegcetacoplan schwere Durchbruchhämolyse-Ereignisse auftreten können, die eine Erhöhung der Pegcetacoplan-Dosis oder die Zugabe eines C5-Inhibitors oder die Rückkehr zu einem C5-Inhibitor erfordern [23-25] (auch unsere eigenen unveröffentlichten Erfahrungen).

Ein kürzlich veröffentlichter Bericht über eine Kohorte von Patienten, die Pegcetacoplan als Zweitlinientherapie in der Praxis erhielten, berichtete über insgesamt 32 BTH-Ereignisse bei 13 der 48 Patienten [25]. Die durchschnittliche Gesamtdauer der Behandlung mit Pegcetacoplan betrug in diesem Bericht nur 20,2 Monate. Der mittlere LDH-Anstieg lag zwischen 1,1 x ULN und 5,4 x ULN. Bei einigen Patienten war dies mit einer erheblichen Verringerung des Hämoglobins verbunden. Auch über Hämoglobinurie, ein Zeichen für eine schwere intravaskuläre Hämolyse, wurde berichtet. Zwei Patienten hatten Brustschmerzen, bei einem von ihnen wurde ein Myokardinfarkt ohne ST-Hebung bestätigt. Die mittlere Zeit bis zum Abklingen der hämolytischen Ereignisse betrug 15,6 Tage (7–28 Tage). Der Schweregrad der BTH bei einigen Patienten unter Pegcetacoplan kann sogar der intravaskulären Hämolyse bei unbehandelten PNH-Patienten ähneln ([26;27]; auch unveröffentlichte Beobachtungen).

Daher wurde vorgeschlagen, dass ein kombinierter Ansatz, d. h. die Hemmung sowohl des proximalen als auch des terminalen Weges, die beste Option darstellt. Damit wird einerseits die proximale Komplementaktivierung und damit die Beladung von PNH-Erythrozyten mit C3-Fragmenten und somit auch konsekutiv die

Zu 4.6, Seite 55 Sicherheit	extravasale Hämolyse verhindert. Eine Kombination sichert gleichzeitig die Vorteile der terminalen Komplementhemmung, mit der nun 2 Jahrzehnte Erfahrungen im Hinblick auf Vermeidung von thrombembolischen Komplikationen und Verbesserung des Überlebens bestehen. Die Hemmung auch Ebene von C5 vermeidet schwere intravasale Hämolyse [13]. Kommentar: Die Bewertung der Sicherheit der kombinierten Therapie von Danicopan mit C5-Inhibitoren soll die Reduktion von Häufigkeit und Schweregrad von (schweren) pharmakodynamischen Durchbruchhämolysen berücksichtigt werden.	
--	---	--

Literaturverzeichnis

- 1 Schrezenmeier H, Muus P, Socie G, Szer J, Urbano-Ispizua A, Maciejewski JP, Brodsky RA, Bessler M, Kanakura Y, Rosse W, Khursigara G, Bedrosian C, Hillmen P: Baseline characteristics and disease burden in patients in the International Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Registry. *Haematologica* 2014;99:922-929.
- 2 Schrezenmeier H, Röth A, Araten DJ, Kanakura Y, Larratt L, Shammo JM, Wilson A, Shayan G, Maciejewski JP: Baseline clinical characteristics and disease burden in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH): updated analysis from the International PNH Registry. *Ann Hematol* 2020;99:1505-1514.
- 3 Risitano AM, Peffault de LR, Marano L, Frieri C: Discovering C3 targeting therapies for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Achievements and pitfalls. *Semin Immunol* 2022;59:101618.
- 4 Risitano AM, Frieri C, Urciuoli E, Marano L: The complement alternative pathway in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: From a pathogenic mechanism to a therapeutic target. *Immunol Rev* 2023;313:262-278.
- 5 Risitano AM, Marotta S, Ricci P, Marano L, Frieri C, Cacace F, Sica M, Kulasekararaj A, Calado RT, Scheinberg P, Notaro R, Peffault de LR: Anti-complement Treatment for Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Time for Proximal Complement Inhibition? A Position Paper From the SAAWP of the EBMT. *Front Immunol* 2019;10:1157.
- 6 Debureaux PE, Kulasekararaj AG, Cacace F, Silva BGP, Calado RT, Barone F, Sicre de FF, Prata PH, Soret J, Sica M, Notaro R, Scheinberg P, Mallikarjuna V, Gandhi S, Large J, Risitano AM, Peffault de LR, Frieri C: Categorizing hematological response to eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a multicenter real-life study. *Bone Marrow Transplant* 2021;56:2600-2602.
- 7 Hillmen P, Muus P, Roth A, Elebute MO, Risitano AM, Schrezenmeier H, Szer J, Browne P, Maciejewski JP, Schubert J, Urbano-Ispizua A, de CC, Socie G, Brodsky RA: Long-term safety and efficacy of sustained eculizumab treatment in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Br J Haematol* 2013;162:62-73.
- 8 Peffault de LR, Fremeaux-Bacchi V, Porcher R, Xhaard A, Rosain J, Castaneda DC, Vieira-Martins P, Roncelin S, Rodriguez-Otero P, Plessier A, Sicre de FF, Abbes S, Robin M, Socie G: Assessing complement blockade in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria receiving eculizumab. *Blood* 2015;125:775-783.
- 9 Risitano AM, Notaro R, Marando L, Serio B, Ranaldi D, Seneca E, Ricci P, Alfinito F, Camera A, Gianfaldoni G, Amendola A, Boschetti C, Di BE, Fratellanza G, Barbano F, Rodeghiero F, Zanella A, Iori AP, Selleri C, Luzzatto L, Rotoli B: Complement fraction 3 binding on erythrocytes as additional mechanism of disease in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria patients treated by eculizumab. *Blood* 2009;113:4094-4100.
- 10 Notaro R, Luzzatto L: Breakthrough Hemolysis in PNH with Proximal or Terminal Complement Inhibition. *N Engl J Med* 2022;387:160-166.
- 11 Hillmen P, Szer J, Weitz I, Roth A, Hochsmann B, Panse J, Usuki K, Griffin M, Kiladjian JJ, de CC, Nishimori H, Tan L, Hamdani M, Deschatelets P, Francois C, Grossi F, Ajayi T,

Risitano A, Peffault dIT: Pegcetacoplan versus Eculizumab in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *N Engl J Med* 2021;384:1028-1037.

- 12 Peffault de LR, Roth A, Kulasekararaj AG, Han B, Scheinberg P, Maciejewski JP, Ueda Y, De Castro CM, Di BE, Fu R, Zhang L, Griffin M, Langemeijer SMC, Panse J, Schrezenmeier H, Barcellini W, Mauad VAQ, Schafhausen P, Tavitian S, Beggiato E, Chew LP, Gaya A, Huang WH, Jang JH, Kitawaki T, Kutlar A, Notaro R, Pullarkat V, Schubert J, Terriou L, Uchiyama M, Wong Lee LL, Yap ES, Sicre de FF, Marano L, Alashkar F, Gandhi S, Trikha R, Yang C, Liu H, Kelly RJ, Hochsmann B, Kerloeguen C, Banerjee P, Levitch R, Kumar R, Wang Z, Thorburn C, Maitra S, Li S, Verles A, Dahlke M, Risitano AM: Oral Iptacopan Monotherapy in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *N Engl J Med* 2024;390:994-1008.
- 13 Lee JW, Griffin M, Kim JS, Lee LW, Piatek C, Nishimura JI, Carrillo IC, Jain D, Liu P, Filippov G, Sicre de FF, Risitano A, Kulasekararaj AG: Addition of danicopan to ravulizumab or eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria and clinically significant extravascular haemolysis (ALPHA): a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet Haematol* 2023;10:e955-e965.
- 14 Hillmen P, Muus P, Roth A, Elebute MO, Risitano AM, Schrezenmeier H, Szer J, Browne P, Maciejewski JP, Schubert J, Urbano-Ispizua A, de CC, Soci G, Brodsky RA: Long-term safety and efficacy of sustained eculizumab treatment in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Br J Haematol* 2013;162:62-73.
- 15 Hillmen P, Szer J, Weitz I, Roth A, Hochsmann B, Panse J, Usuki K, Griffin M, Kiladjian JJ, de CC, Nishimori H, Tan L, Hamdani M, Deschatelets P, Francois C, Grossi F, Ajayi T, Risitano A, Peffault dIT: Pegcetacoplan versus Eculizumab in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *N Engl J Med* 2021;384:1028-1037.
- 16 de Latour RP, Szer J, Weitz IC, Roth A, Hochsmann B, Panse J, Usuki K, Griffin M, Kiladjian JJ, De Castro CM, Nishimori H, Ajayi T, Al-Adhami M, Deschatelets P, Francois C, Grossi F, Risitano AM, Hillmen P: Pegcetacoplan versus eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (PEGASUS): 48-week follow-up of a randomised, open-label, phase 3, active-comparator, controlled trial. *Lancet Haematol* 2022;9:e648-e659.
- 17 Risitano A, Kulasekararaj A, Roth A, Scheinberg P, Ueda E, de Castro C, Di Bona E, Griffin M, Langemeijer S, Schrezenmeier H, Barcellini W, Mauad VAQ, Panse I, Schafhausen P, Dahlke M, Risitano A: Factor B inhibition with oral iptacopan monotherapy demonstrates sustained long-term efficacy and safety in anti-C5-treated patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and persistent anemia: final 48-week results from the multicenter, phase III APPLY-PNH Trial.; 2023, p 571.
- 18 Kulasekararaj AG, Risitano AM, Maciejewski JP, Notaro R, Browett P, Lee JW, Huang M, Geffner M, Brodsky RA: Phase 2 study of danicopan in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria with an inadequate response to eculizumab. *Blood* 2021;138:1928-1938.
- 19 Risitano AM, Kulasekararaj AG, Lee JW, Maciejewski JP, Notaro R, Brodsky R, Huang M, Geffner M, Browett P: Danicopan: an oral complement factor D inhibitor for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Haematologica* 2021;106:3188-3197.
- 20 Hillmen P, Young NS, Schubert J, Brodsky RA, Socie G, Muus P, Roth A, Szer J, Elebute MO, Nakamura R, Browne P, Risitano AM, Hill A, Schrezenmeier H, Fu CL, Maciejewski J,

- Rollins SA, Mojcik CF, Rother RP, Luzzatto L: The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med* 2006;355:1233-1243.
- 21 Lee JW, Sicre de FF, Wong Lee LL, Pessoa V, Gualandro S, Fureder W, Ptushkin V, Rottinghaus ST, Volles L, Shafner L, Aguzzi R, Pradhan R, Schrezenmeier H, Hill A: Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in adult patients with PNH naive to complement inhibitors: the 301 study. *Blood* 2019;133:530-539.
 - 22 Schrezenmeier H, Kulasekararaj A, Mitchell L, Sicre de FF, Devos T, Okamoto S, Wells R, Rottinghaus ST, Liu P, Ortiz S, Lee JW, Soci G: One-year efficacy and safety of ravulizumab in adults with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria naïve to complement inhibitor therapy: open-label extension of a randomized study. *Ther Adv Hematol* 2020;11:2040620720966137. doi: 10.1177/2040620720966137. eCollection;2020.:2040620720966137.
 - 23 Griffin M, Muus P, Munir T, Nagumantry S, Pike A, Arnold L, Forrest B, Barnfield C, Houghton N, Youngs N, Kelly R: Experience of compassionate-use pegcetacoplan for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2023;141:116-120.
 - 24 Davis AK, Bingham N, Szer J: Normalisation of haemoglobin and control of breakthrough haemolysis with increased frequency pegcetacoplan dosing in treated paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *EJHaem* 2023;4:710-713.
 - 25 Griffin M, Kelly R, Brindel I, Maafa L, Trikha R, Muus P, Munir T, Varghese AM, Mitchell L, Nagumantry S, Gandhi S, Pike A, Kulasekararaj AG, Peffault de LR: Real-world experience of pegcetacoplan in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Am J Hematol* 2024;99:816-823.
 - 26 Kulasekararaj AG, Gandhi S, Brodsky RA: Pegcetacoplan versus Eculizumab in PNH. *N Engl J Med* 2021;385:1724-1725.
 - 27 Ueda Y, Takamori H, Nishimura JI: Pegcetacoplan versus Eculizumab in PNH. *N Engl J Med* 2021;385:1723-1724.

5.8 Stellungnahme Deutsche Gesellschaft für Onkologie und medizinische Onkologie

Datum	23. September 2024
Stellungnahme zu	Danicopan
Stellungnahme von	<i>DGHO</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																		
1. Zusammenfassung Dies ist das erste Verfahren zu Danicopan (Voydeya®) bei Patientinnen und Patienten (Pat.) mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH). Danicopan ist zugelassen für die Zusatzbehandlung zu Ravulizumab oder Eculizumab von Pat. mit PNH, die eine residuale hämolytische Anämie haben. Danicopan hat einen Orphan-Drug-Status. Der Bericht wurde vom G-BA erstellt. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1. Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG <table><tr><th></th><th>G-BA</th><th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th><th colspan="2">IQWiG</th></tr><tr><th>Subpopulationen</th><th>ZVT</th><th>Zusatznutzen</th><th>Ergebnissicherheit</th><th>Zusatznutzen</th><th>Ergebnissicherheit</th></tr><tr><td>-</td><td>-</td><td>beträchtlich</td><td>Hinweis</td><td>-</td><td>-</td></tr></table> Unsere Anmerkungen sind: Die paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH) ist eine seltene, erworbene hämatologische Erkrankung mit variabler klinischer Ausprägung. Standard der Erstlinientherapie bei symptomatischen Pat. ist die Behandlung mit einem C5-Inhibitor. Die Therapie mit Eculizumab bzw. Ravulizumab wird langfristig durchgeführt und hat zu einer deutlichen Verlängerung der Überlebenszeit geführt. Bei einem Teil der Pat. kommt es unter der Behandlung mit einem C5-Inhibitor zu einer Verschiebung der Hämolyse von intra- nach extravasal. Dies führt zu einer persistierenden Anämie und Ausbildung einer signifikanten Fatigue.		G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG		Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	-	-	beträchtlich	Hinweis	-	-	Die allgemeinen Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen. Zu spezifischen Aspekten siehe unten.
	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG															
Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit														
-	-	beträchtlich	Hinweis	-	-														

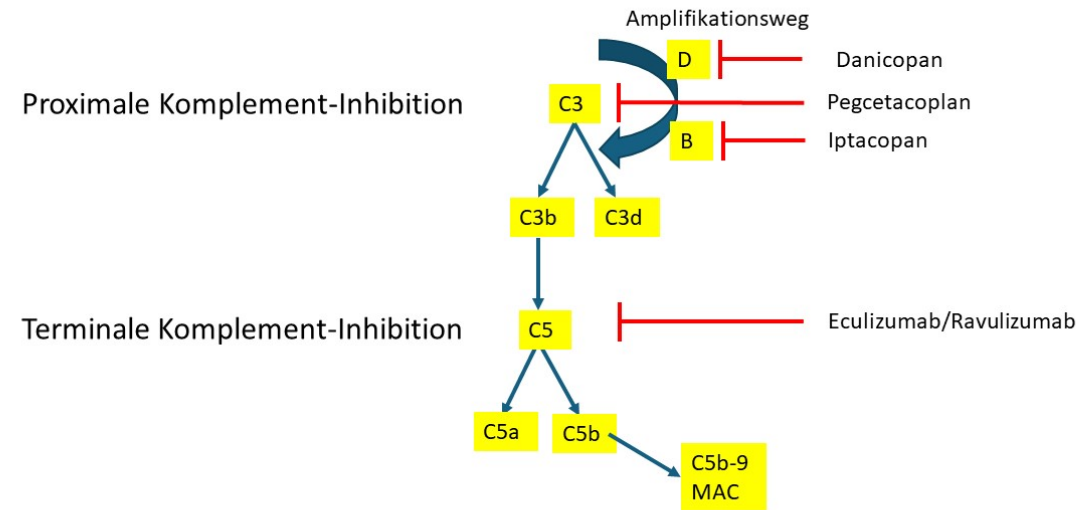
Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
• Danicopan ist ein selektiver Faktor D Inhibitor, der den sog. alternativen Pathway der Komplementkaskade hemmt. Danicopan wird oral appliziert. • Basis der frühen Nutzenbewertung von Danicopan ist die internationale, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie ALPHA bei Pat. mit PNH und persistierender Hämolyse unter Therapie mit einem C5-Inhibitor. Die Randomisierung erfolgt 2:1 zugunsten des Verum-Arms. • Danicopan führte im Vergleich zum Placebo zur Steigerung des Hämoglobinwertes und zur Senkung der Transfusionsbedürftigkeit. • Danicopan führte zur Steigerung von Parametern der Lebensqualität, insbesondere zur Linderung der Fatigue-Symptomatik. • Schwere unerwünschte Ereignisse waren selten und nicht signifikant häufiger als im Placebo-Arm. Danicopan ist eine wirksame und gut verträgliche Ergänzung der Therapie bei PNH-Pat. mit persistierender Hämolyse. Der Stellenwert im Vergleich zu weiteren, aktuell verfügbaren Inhibitoren ist unklar.	
2. Einleitung Bei der paroxysmalen nächtlichen Hämoglobinurie (PNH) handelt es sich um eine seltene erworbene Erkrankung hämatopoetischer Stammzellen des Knochenmarks. Die Erkrankung verläuft klinisch variabel. Charakteristisch sind eine intravasale Hämolyse, eine Thrombophilie, mit der Neigung zu Thrombosen in typischer und atypischer Lokalisation und eine Zytopenie, die in ihrer Ausprägungsform von einer milden, subklinischen Zytopenie bis hin zu einer schweren Panzytopenie (aplastische Anämie/PNH-Syndrom) reichen kann [1, 2]. Neben typischen Anämiesymptomen (z.B. Belastungs-Dyspnoe) leiden Pat. mit hämolytischer PNH vor allem unter Fatigue- und Hämolyse-assoziierten Symptomen wie Bauchschmerzen oder Schluckbeschwerden. Die Prävalenz wird auf 16 Fälle/1 Million Einwohner und eine Inzidenz von ungefähr 1,3 Fällen/1 Million Einwohner (Daten aus Großbritannien/Frankreich) geschätzt. Für Prävalenz und Inzidenz der PNH in	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Deutschland liegen keine verlässlichen epidemiologischen Daten vor. Aufgrund Ihrer klinischen Heterogenität ist davon auszugehen, dass sie „unterdiagnostiziert“ ist [3]. Grundlage der paroxysmalen nächtlichen Hämoglobinurie ist/sind eine oder mehrere Mutationen im PIG-A-Gen in den multipotenten hämatopoetischen Stammzellen des Knochenmarks. Da die Mutation(en) erworben ist/sind, sind nicht alle Stammzellen des Knochenmarks betroffen, und es entsteht eine sogenannte Mosaiksituation. Die Folge der GPI-Defizienz auf einem signifikanten Anteil peripheren Blutzellen ist ein Fehlen von sogenannten komplementregulierenden Proteinen, insbesondere auf der Oberfläche von Erythrozyten. Wichtig zu nennen sind hier CD55, der sogenannte ‚Decay accelerating factor (DAF)‘, bzw. CD59, der ‚Membrane-Inhibitor of reactive lysis (MIRL)‘. Bei Komplementaktivierung sind die Erythrozyten somit, aufgrund des konstitutiven Fehlens von Transmembran-verankerten Molekülen, sensibel gegenüber der terminalen Komplement-vermittelten Lyse durch den Membranangriffskomplex (MAC). Da nahezu alle PNH-spezifischen Symptome bei einem isolierten CD59-Defekt beschrieben sind, kommt hierbei dem CD59-Molekül eine entscheidende Rolle in der klinischen Symptomatik zu. Abbildung 1 stellt die pharmakologischen Angriffspunkte der aktuell zugelassenen und verfügbaren Komplement-Inhibitoren dar. Abbildung 1: Komplement-Inhibition [1]	

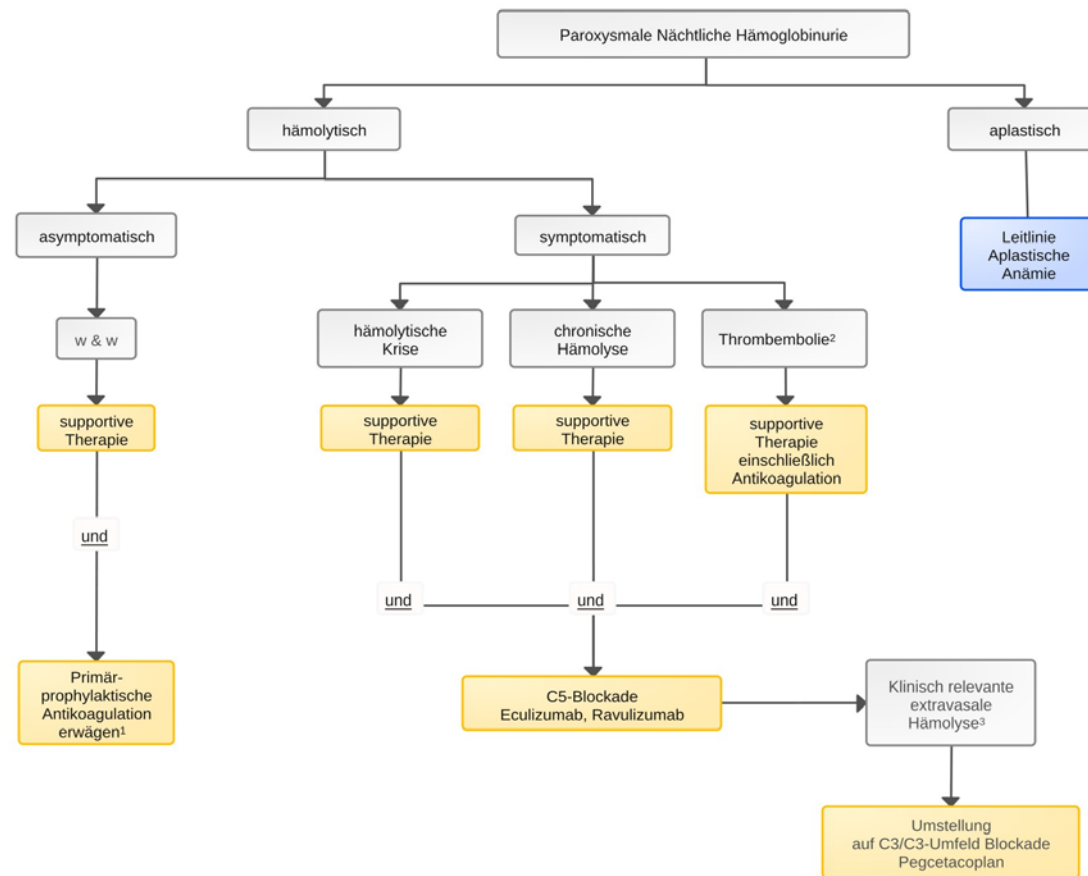
Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Proximale Komplement-Inhibition  <pre> graph TD C3[C3] --> C3b[C3b] C3 --> C3d[C3d] C3b --> C5[C5] C5 --> C5a[C5a] C5 --> C5b[C5b] C5b --> MAC[C5b-9 MAC] </pre> Terminale Komplement-Inhibition	
3. Stand des Wissens Die Therapie der PNH erfolgt symptomorientiert. Bei asymptomatischen Pat. wird in Deutschland, Österreich und der Schweiz eine abwartende Haltung empfohlen, ggf. mit primärprophylaktischer Antikoagulation in therapeutischer Dosierung. Auch bei symptomatischen Pat. ohne relevante Hämolyse, respektive Anämie steht zunächst die symptomorientierte Therapie im Vordergrund. Sie umfasst die Substitution mit Erythrozytenkonzentraten, die Gabe von Folsäure und ggf. auch Vitamin B12, die orale Substitution von Eisen bei einem Mangel, die frühzeitige und konsequente Antibiotikatherapie	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
bakterieller Infekte, sowie eine effektive Antikoagulation in Risikosituationen. Oft entwickeln symptomatische Pat. allerdings im Verlauf rasch eine behandlungsbedürftige hämolytische PNH. Eine effektive Therapiestrategie stellt die Inhibition des terminalen Komplementsystems dar. Standard bei symptomatischen Pat. ist die Gabe von Eculizumab [4] oder von Ravulizumab [5, 6]. Der aktuelle Therapiealgorithmus ist in Abbildung 2 dargestellt [1]. Abbildung 2: Therapiealgorithmus für die paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH) [1]	

Algorithmus für die Therapie bei Paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie



Legende:

¹ Antikoagulation siehe Abschnitt 6.2.1.2

² Venöse Thrombembolien bzw. Z. n. stattgehabter venöser Thromboembolie oder erhöhtes Risiko (siehe Abschnitt 4.1.2)

³ Als klinisch relevante extravasale Hämolyse gilt die symptomatische Anämie mit oder ohne Transfusionsbedarf für mindestens drei Monate unter Therapie mit C5-Inhibitoren bei gleichzeitig bestehender signifikanter Retikulozytose und Hämolysezeichen (siehe auch Abschnitt 6.2.3.4).

¹ Antikoagulation, siehe Text

² Venöse Thrombembolien bzw. Z. n. stattgehabter venöser Thromboembolie oder erhöhtes Risiko

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

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																							
Kriterien für das Ansprechen auf die Therapie mit einem C5-Inhibitor sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Tabelle 2: Mögliche Klassifikation des hämatologischen Ansprechens unter Anti-Komplement-Therapie bei PNH <table border="1"> <thead> <tr> <th>Ansprechen</th><th>Transfusionsbedarf</th><th>Hämoglobin</th><th>LDH*</th><th>Retikulozyten</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Vollständiges Ansprechen</td><td>Kein</td><td>≥12 g/dl</td><td>≤1,5x ULN</td><td>und ≤150/nl</td></tr> <tr> <td>Sehr gutes Ansprechen</td><td>Kein</td><td>≥12 g/dl</td><td>>1,5x ULN</td><td>oder >150/nl</td></tr> <tr> <td>Gutes Ansprechen</td><td>Kein</td><td>≥10 g/dl - <12 g/dl</td><td>A. ≤1,5x ULN B. >1,5x ULN</td><td>Ausschluss AA/BMF°</td></tr> <tr> <td>Partielles Ansprechen</td><td>Kein/gelegentlich (≤2 Eks alle 6 Monate)</td><td>≥8 g/dl - <10 g/dl</td><td>A. ≤1,5x ULN B. >1,5x ULN</td><td>Ausschluss AA/BMF°</td></tr> <tr> <td rowspan="3">Geringfügiges Ansprechen[^]</td><td>Kein/gelegentlich (≤2 Eks alle 6 Monate)</td><td><8 g/dl</td><td rowspan="3">A. ≤1,5x ULN B. >1,5x ULN</td><td rowspan="3">Ausschluss AA/BMF°</td></tr> <tr> <td>Regelmäßig (3-4 alle 6 Monate)</td><td><10 g/dl</td></tr> <tr> <td>Reduktion um ≥50%</td><td><10 g/dl</td></tr> <tr> <td>Kein Ansprechen[^]</td><td>Regelmäßig (>6 alle 6 Monate)</td><td><10 g/dl</td><td>A. ≤1,5x ULN B. >1,5x ULN</td><td>Ausschluss AA/BMF°</td></tr> </tbody> </table> Legende: ULN=Obergrenze des Normalbereichs, AA=Aplastische Anämie, BMF=Knochenmarkversagenssyndrom *A. und B. sind Untergruppen ohne oder mit relevanter intravasaler Hämolyse °Insbesondere bei Retikulozyten unter 60/nl wird eine Knochenmarkdiagnostik empfohlen ^Für Pat., die die Transfusion von Eks ablehnen gilt: Geringfügiges Ansprechen: Hämoglobin ≥6 g/dl – <8 g/dl,				Ansprechen	Transfusionsbedarf	Hämoglobin	LDH*	Retikulozyten	Vollständiges Ansprechen	Kein	≥12 g/dl	≤1,5x ULN	und ≤150/nl	Sehr gutes Ansprechen	Kein	≥12 g/dl	>1,5x ULN	oder >150/nl	Gutes Ansprechen	Kein	≥10 g/dl - <12 g/dl	A. ≤1,5x ULN B. >1,5x ULN	Ausschluss AA/BMF°	Partielles Ansprechen	Kein/gelegentlich (≤2 Eks alle 6 Monate)	≥8 g/dl - <10 g/dl	A. ≤1,5x ULN B. >1,5x ULN	Ausschluss AA/BMF°	Geringfügiges Ansprechen[^]	Kein/gelegentlich (≤2 Eks alle 6 Monate)	<8 g/dl	A. ≤1,5x ULN B. >1,5x ULN	Ausschluss AA/BMF°	Regelmäßig (3-4 alle 6 Monate)	<10 g/dl	Reduktion um ≥50%	<10 g/dl	Kein Ansprechen[^]	Regelmäßig (>6 alle 6 Monate)	<10 g/dl	A. ≤1,5x ULN B. >1,5x ULN	Ausschluss AA/BMF°	
Ansprechen	Transfusionsbedarf	Hämoglobin	LDH*	Retikulozyten																																							
Vollständiges Ansprechen	Kein	≥12 g/dl	≤1,5x ULN	und ≤150/nl																																							
Sehr gutes Ansprechen	Kein	≥12 g/dl	>1,5x ULN	oder >150/nl																																							
Gutes Ansprechen	Kein	≥10 g/dl - <12 g/dl	A. ≤1,5x ULN B. >1,5x ULN	Ausschluss AA/BMF°																																							
Partielles Ansprechen	Kein/gelegentlich (≤2 Eks alle 6 Monate)	≥8 g/dl - <10 g/dl	A. ≤1,5x ULN B. >1,5x ULN	Ausschluss AA/BMF°																																							
Geringfügiges Ansprechen[^]	Kein/gelegentlich (≤2 Eks alle 6 Monate)	<8 g/dl	A. ≤1,5x ULN B. >1,5x ULN	Ausschluss AA/BMF°																																							
	Regelmäßig (3-4 alle 6 Monate)	<10 g/dl																																									
	Reduktion um ≥50%	<10 g/dl																																									
Kein Ansprechen[^]	Regelmäßig (>6 alle 6 Monate)	<10 g/dl	A. ≤1,5x ULN B. >1,5x ULN	Ausschluss AA/BMF°																																							

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
kein Ansprechen: Hämoglobin <6 g/dl Zur Beurteilung sollte von Hämoglobin, LDH und Retikulozyten der Medianwert über 6 Monate beurteilt werden Ein Ansprechen auf eine terminale Komplementinhibition (C5-Blockade) von weniger als sehr gutes Ansprechen, wird als suboptimales Ansprechen gewertet Unter der Blockade mit C5-Inhibitoren kommt es mit einem Anteil von bis 80% der Pat. zu einer fortbestehenden Anämie [7]. Etwa ein Drittel der Pat. bedürfen unter C5-Inhibitor Therapie weiterhin Transfusionen [8]. Bei einigen dieser Pat. liegt eine begleitende Knochenmarkinsuffizienz vor, so dass nicht ausreichend Erythrozyten gebildet werden. Je ausgeprägter eine solche Markinsuffizienz ist, desto geringer sind auch die Aussichten, die Anämie durch Komplement-Blockade zu verbessern. Bei vielen dieser Pat. mit fortbestehender Anämie entwickelt sich unter C5-Inhibition jedoch eine klinisch relevante extravasale Hämolyse, gekennzeichnet durch eine Beladung von Erythrozyten mit C3-Fragmenten (Opsonisierung) und dann positivem Coombs-Test für C3d. Ebenso kommt es dabei zu einer signifikanten Retikulozytose. Charakteristisch ist, dass dabei die LDH als Hämolyseparameter nicht signifikant erhöht ($\leq 1,5$ UNL) ist. In den zurückliegenden Jahren wurden Inhibitoren der proximalen Komplementkaskade, darunter auch Inhibitoren von C3 entwickelt. Weitere proximale Komplementinhibitoren hemmen primär Serinproteasen im Amplifikationsweg der Alternativen Komplementkaskade wie z.B. Faktor B (FB) oder Faktor D (FD). Zu letzteren gehört Danicopan. Danicopan ist ein selektiver Faktor D Inhibitor, der den sog. alternativen Pathway der Komplementkaskade hemmt. Daten zum zusätzlichen Einsatz von Danicopan sind in Tabelle 3 zusammengefasst. <i>Tabelle 3: Daten zu Danicopan bei Pat. mit PNH unter Therapie mit C5-Inhibitoren</i>	

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung								Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Studie	Patientinnen und Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	Hb-Wert ²	LDH-Wert ³	Transfusionsvermeidung ⁴	
ALPHA [9]	PNH, Therapie mit C5-Inhibitor, klinisch signifikante extravasale Hämolyse	Placebo	Danicopan	86	8,62 vs 10,59 ⁵ p = 0,0032	310,1 vs 264,4 n. s. ⁶	30,8 vs 78,9 2,57 ⁴ p < 0,0001	
¹ N – Anzahl Pat.; ² medianer Hb-Wert in Woche 12, g/dl; ³ LDH Wert in Woche 12, in U/l; ⁴ Anzahl Pat. mit Transfusionsfreiheit, in %; ⁵ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie; ⁶ Relatives Risiko für neue Therapie; ⁶ n.s. – nicht signifikant;								
Aufgrund der vorliegenden Daten wurde Danicopan von der FDA im April, von der EMA im Mai 2024 zugelassen.								

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. Dossier und Bewertung von Pegcetacoplan 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie Aufgrund des Orphan-Drug-Status wurde keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Standard in Deutschland bei Pat. mit hämolytischer Krise oder chronischer Hämolyse ist die Therapie mit Eculizumab oder Ravulizumab.	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.
	4. 2. Studien Basis der Nutzenbewertung sind die Daten der internationalen, multizentrischen, randomisierten, Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie ALPHA. Die Randomisierung erfolgte 2:1 zugunsten des Verum-Arms. Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt. Der dritte Datenschnitt erfolgte am 31. März 2023. Die Ergebnisse wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [9].	Für die Nutzenbewertung von Danicopan als Zusatztherapie zu Ravulizumab oder Eculizumab zur Behandlung Erwachsener mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die eine residuale hämolytische Anämie haben, liegen Ergebnisse der Studie ALPHA vor. Im Rahmen der 12-wöchigen, doppelblinden, randomisiert kontrollierten Phase (TP1) der Studie wurde Danicopan gegenüber Placebo verglichen (bei jeweils stabiler Hintergrundtherapie mit Ravulizumab oder Eculizumab).
	4. 3. Endpunkte 4. 3. 1. Mortalität Mortalität war kein Endpunkt von ALPHA. Todesfälle traten im Therapieverlauf nicht auf.	

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. 3. 2 Morbidität 4. 3. 2. 1. Transfusionsfreiheit Charakteristische Symptomatik einer PNH ist die chronische hämolytische Anämie. Der Transfusionsbedarf wurde im Danicopan-Arm signifikant gegenüber Placebo gesenkt.	Bei der PNH handelt es sich um eine chronische Erkrankung. Entsprechend wird vom G-BA im Anwendungsgebiet der PNH, wie bereits in den vorherigen Beschlüssen zu Ravulizumab und Pegcetacoplan festgestellt, regelhaft eine vergleichende Studiendauer von mindestens 24 Wochen als erforderlich angesehen. Vor diesem Hintergrund wird die Dauer der TP1 der Studie ALPHA von 12 Wochen insgesamt als zu kurz angesehen, um aus den vorliegenden Daten belastbare Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten zu können.
	4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome Daten zur Patienten-berichteten Symptomatik wurden mittels der validierten Fragebögen EORTC QLQ-C30 und von FACIT-Fatigue erhoben. Hier zeigten sich im EORTC QLQ-C30 signifikante Unterschiede zugunsten von Danicopan bei Rollen-, emotionaler und sozialer Funktion. Sowohl in diesem Fragebogen als auch im FACIT-Fatigue zeigte sich eine signifikante Linderung der Fatigue.	
	4. 3. 3. Laborparameter: Hb- und LDH-Wert Die Steigerung des Hämoglobinwertes um $\geq 2\text{g/dl}$ war primärer Endpunkt von ALPHA. Dieser Endpunkt wurde bei 54,4% der Pat. durch Danicopan erreicht, verglichen mit 0% im Placebo-Arm ($p<0,0001$). Koprimäre Endpunkte von ALPHA war die Stabilisierung des Hb-Wertes und die Senkung des LDH-Wertes. Die Steigerung des Hb-Wertes war signifikant zugunsten von Danicopan, der Unterschied bei der LDH war statistisch nicht signifikant.	Zudem ergeben sich weitere Unsicherheiten, da die TP1 vorzeitig beendet wurde und somit die Erhebungen von einem Teil der Patientinnen und Patienten im Interventions- und Kontrollarm gegen Ende der TP1 unverblindet erfolgten. Darüber hinaus ist eine ungewollte Entblindung des Studienpersonals nicht auszuschließen, da dem

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. 3. 4. Nebenwirkungen Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse im CTCAE Grad 3/4 betrug 17,5% im Danicopan- vs 13,8% im Placebo-Arm. Die Gesamtrate Therapie-bezogener unerwünschter Ereignisse lag bei 90%. 4 Pat. im Verum-Arm brachen die Therapie aufgrund von unerwünschten Ereignissen ab.	behandelnden Studienpersonal die Hämoglobinwerte der Patientinnen und Patienten bekannt waren. Zusammenfassend lassen die vorliegenden Daten zu Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen insbesondere aufgrund der mit 12 Wochen zu kurzen Dauer der TP1 keine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Danicopan zu. Im Ergebnis wird für Danicopan als Zusatztherapie zu Ravulizumab oder Eculizumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die eine residuale hämolytische Anämie haben, ein nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. 4. Bericht des G-BA Der Bericht des G-BA ist deskriptiv. Signifikante Unterschiede zugunsten von Danicopan werden bei Parametern der Lebensqualität gesehen. Der Bericht des G-BA enthält keinen Vorschlag zur Festlegung des Zusatznutzens.	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.
	5. Kombinationstherapie Danicopan wird regelhaft in Kombination mit Eculizumab oder Ravulizumab gegeben.	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.
	6. Diskussion Die Einführung der C5-Inhibitoren hat den Krankheitsverlauf von Pat. mit PNH grundlegend geändert. Der Transfusionsbedarf wird gesenkt und weitere Komplikationen insbesondere Thrombosen werden verhindert. Im historischen Vergleich wird die Lebensdauer unter terminaler Komplementinhibition deutlich verlängert bzw. nahezu normalisiert. Dennoch haben fast 80% der Pat. eine fortbestehende Anämie unter C5-Inhibition; zudem berichten zahlreiche Pat. auch unter suffizienter C5-Inhibition über fortbestehende ausgeprägte alltagsrelevante Fatigue. Eine wesentliche Ursache für die anhaltende Anämie ist die unter C5-Inhibition (Hemmung der terminalen Komplementstrecke) neu auftretende extravasale Hämolyse (EVH), die bisher therapeutisch nicht angegangen werden konnte.	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Daher bestand bis zur Einführung proximaler Komplementinhibitoren bei PNH-Pat. weiterhin ein großer, ungedeckter medizinischer Bedarf. Aktuell werden mehrere neue Arzneimittel zur Beherrschung der Hämolyse zugelassen. Danicopan ist ein direkter Faktor D-Inhibitor. Daten, Erfahrungen und Empfehlungen zum Einsatz von Danicopan können folgendermaßen zusammengefasst werden [1]: - In den durchgeführten klinischen Studien hat sich für die Patienten ein hoher Gewinn an Lebensqualität ergeben. - Durch die fortgeführte Therapie mit dem terminalen Inhibitor (Eculizumab oder Ravulizumab) ist diese Therapievariante im Hinblick auf potenzielle Durchbruchhämolysen relativ sicher. Das heißt, dass selbst bei Unregelmäßigkeiten der oralen Einnahme von Danicopan keine schweren Durchbruchhämolysen zu erwarten sind, weil diese durch den weiter geführten terminalen Komplement-Inhibitor verhindert werden. - Regelmäßige Einnahme von Danicopan dreimal pro Tag verlangt viel Einsatz auf Seite der Pat. - Die fortbestehende Retikulozytose ohne komplette mittlere Normalisierung in der Alpha-Studie lässt insgesamt einen nicht vollständigen Effekt auf die extravasale Hämolyse bei den Patienten vermuten. Gleiches gilt für die nicht vollständige Regression der C3d-Beladung auf den GPI-defizienten Erythrozyten. - Danicopan ist als 50 mg und als 100 mg Filmtablette verfügbar. Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 150 mg 3 x täglich im Abstand von je 8 Stunden. Je nach	

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	klinischem Ansprechen kann die Dosis auf 200 mg 3 x täglich erhöht werden (diese Dosiserhöhung erfolgte im Rahmen der Alpha-Studie bei etwa 70% der Pat.). - Danicopan ist ein BCRP-Inhibitor (Breast Cancer Resistance Protein). Somit kommt es bei der gleichzeitigen Gabe BCRP-Substraten wie Rosivastatin und Sulfasalazin zu Medikamenteninteraktionen. Ebenso interagieren p-gp (P-Glycoprotein)-Substrate wie Fexofenadin, Edoxaban Digoxin, Dabigatran. - Bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. - Bei einer GFR <30 ml/min/1.73 m² sollte die Anfangsdosis auf 100 mg 3x täglich und die gesteigerte Dosis auf 150 mg 3x täglich reduziert werden. - Bei klinisch signifikantem Anstieg der ALT empfiehlt sich eine schrittweise Reduktion der erreichten Dosis auf 2x täglich für 3 Tage bzw. 1x täglich für 3 Tage. Bei weiter bestehendem Anstieg bzw. klinischer Symptomatik ist eine Beendigung der Therapie zu erwägen. Danicopan ist eine wirksame und gut verträgliche Therapie bei PNH-Pat. mit persistierender Hämolyse unter Therapie mit einem C5-Inhibitor. Der Stellenwert im Vergleich zu weiteren, aktuell verfügbaren Inhibitoren ist unklar.	

Literaturverzeichnis

1. Schubert J et al.: Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie, Onkopedia, Juni 2023, Aktualisierung September 2024. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/paroxysmale-naechtlische-haemoglobinurie-pnh/@@guideline/html/index.html>
2. Späth-Schwalbe E, Schrezenmeier H, Heimpel SH: [Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Clinical experiences with 40 patients at one center over 25 years]. Dtsch Med Wochenschr 120:1027-1033, 1995. [PMID: 7628314](#)
3. Hillmen P, Lewis SM, Bessler M et al.: Natural history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. N Engl J Med 333:1253-1258, 1995. [PMID: 7566002](#)
4. Hillmen P, Hall C, Marsh JC et al.: Effect of eculizumab on hemolysis and transfusion requirements in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. N Engl J Med 350:552-559, 2004. [PMID: 14762182](#)
5. Röth A, Rottinghaus ST, Hill A et al.: Ravulizumab (ALXN1210) in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: results of 2 phase 1b/2 studies. Blood Adv 2:2176-2185, 2018. DOI: [10.1182/bloodadvances.2018020644](#)
6. Kulasekararaj AG, Hill A, Rottinghaus ST et al.: Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in C5-inhibitor-experienced adult patients with PNH: the 302 study. Blood 133:540-549, 2019. DOI: [10.1182/blood-2018-09-876805](#)
7. Versmold K, Alashkar F, Raiser C et al.: Long-term outcomes of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria treated with eculizumab in a real-world setting. Eur J Haematol 111:84-95, 2023. DOI: [10.1111/ejh.13970](#)
8. Risitano AM, Marotta S, Ricci P, et al.: Anti-complement Treatment for Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Time for Proximal Complement Inhibition? A Position Paper From the SAAWP of the EBMT. Front Immunol 10:1157, 2019. [DOI:10.3389/fimmu.2019.01157](#)
9. Lee JW, Griffin M, Kim JS et al.: Lancet Haematol 10:e955-e965, 2023. DOI: [10.1016/S2352-3026\(23\)00315-0](#)

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Danicopan

Sitzung/Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 7. Oktober 2024
von 11.08 Uhr bis 12.01 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Alexion Pharma Germany GmbH**:

Frau Dr. Hardenberg

Frau Dr. Lewke

Frau Dr. Holzerny

Frau Dr. Wacker

Angemeldeter Teilnehmender des **Universitätsklinikums Frankfurt**:

Herr Dr. Chromik

Angemeldeter Teilnehmender des **Instituts für Klinische Transfusionsmedizin und Immungenetik GmbH Ulm**:

Herr Prof. Dr. Schrezenmeier

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Gesellschaft für Onkologie und medizinische Onkologie (DGHO)**:

Herr Prof. Dr. Röth

Herr Prof. Dr. Schubert

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Roche Pharma AG**:

Frau Schmidt

Frau Dr. Luig

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Novartis Pharma GmbH**:

Frau Dr. Howe

Herr Dr. Klebs

Angemeldete Teilnehmende des **Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)**:

Frau Emmermann

Herr Dr. Wilken

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 11:08 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Wir sind acht Minuten zu spät. Ich bitte um Entschuldigung, die vorherige Anhörung hat etwas länger gedauert. Wir beschäftigen uns jetzt mit Danicopan zur Behandlung der PNH, hier konkret Zusatzbehandlung zu Ravulizumab oder Eculizumab. Basis der heutigen Anhörung – das Produkt ist markteingeführt worden – ist das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und die Dossierbewertung der Fachberatung Medizin vom 2. September dieses Jahres.

Wir haben Stellungnahmen vom pharmazeutischen Unternehmer Alexion Pharma Germany GmbH, von der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie, von Herrn Dr. Chromik von der Uniklinik Frankfurt, von Professor Schrezenmeier vom Institut für Transfusionsmedizin Ulm, von Roche Pharma, von Novartis, vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller und vom Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Alexion Pharma Germany müssten anwesend sein Frau Dr. Hardenberg, Frau Dr. Lewke, Frau Dr. Holzerny und Frau Dr. Wacker, für das Universitätsklinikum Frankfurt Herr Dr. Chromik, für das Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immunogenetik Ulm Herr Professor Dr. Schrezenmeier – er fehlt noch –, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Herr Professor Dr. Röth und Herr Professor Dr. Schubert, für Roche Pharma Frau Schmidt und Frau Dr. Luig, für Novartis Pharma Frau Dr. Howe und Herr Dr. Klebs, für den BPI Frau Emmermann und Herr Dr. Wilken sowie für den vfa Herr Dr. Rasch. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pU die Möglichkeit, einzuführen, danach machen wir die Frage-und-Antwort-Runde. Wer macht das für den pharmazeutischen Unternehmer?

Frau Dr. Wacker (Alexion): Das mache ich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte, Frau Dr. Wacker.

Frau Dr. Wacker (Alexion): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die einleitenden Worte und die Gelegenheit, hier heute Stellung nehmen zu dürfen. Bitte lassen Sie mich kurz unser Team vorstellen: Meine Kolleginnen, Frau Dr. Hardenberg und Frau Dr. Lewke, kommen aus dem Bereich der Medizin bei Alexion. Frau Dr. Holzerny hat uns maßgeblich bei der Dossiererstellung unterstützt. Mein Name ist Margarethe Wacker aus dem Bereich Market Access bei Alexion.

Wir freuen uns, heute über den Wirkstoff Danicopan zu sprechen. Danicopan ist zugelassen als Zusatztherapie zu Eculizumab oder Ravulizumab zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie, kurz PNH, die eine residuale hämolytische Anämie haben. Die PNH selbst ist eine sehr seltene und potenziell lebensbedrohliche Erkrankung. Sie ist durch fehlende Komplementinhibitoren auf der Zellmembran aller Blutzellen gekennzeichnet. Infolge löst das Komplementsystem, ein Teil des Immunsystems, eine Zerstörung der roten Blutkörperchen aus. Die klinische Präsentation zeigt sich durch eine Trias aus einer hämolytischen Anämie, Thrombophilie und Zytopenie und führt unbehandelt zu einer signifikant erhöhten Morbidität und Mortalität. Für Patientinnen und Patienten mit PNH stellen Thrombosen die klinisch relevantesten Komplikationen dar. Eine Thromboembolie ist hierbei die häufigste Todesursache.

Die Einführung der C5-Inhibitoren Eculizumab und Ravulizumab hat die Behandlung der PNH transformiert, und die Substanzen stellen heute die Standardtherapie für symptomatische Patientinnen und Patienten dar. Sie bewirken eine effektive und dauerhafte Kontrolle der

intravasalen Hämolyse, und die Therapie führt bei einem Großteil der Patientinnen und Patienten zu einer deutlichen Minderung der klinischen Symptome. Ihre Krankheitslast ist damit spürbar reduziert, und sie haben heute eine annähernd normale Lebenserwartung.

Die Therapie mit C5 zielt auf eine terminale Komplementinhibition ab und beeinträchtigt nicht die Funktion des proximalen Teils des Komplementsystems. Somit kann es dazu kommen, dass eine extravasale Hämolyse auftritt, die allerdings nur bei einem kleinen Teil der Betroffenen zu klinisch bedeutsamen Symptomen führt. Diese leiden dann weiterhin unter einer symptomatischen residualen Anämie und Fatigue, teilweise mit Transfusionsbedarf. Unbehandelt beeinträchtigen diese Symptome betroffene Patientinnen und Patienten erheblich in ihrer physischen Aktivität, in ihrer Selbstständigkeit und Lebensqualität. Somit besteht für diese kleine Patientengruppe weiterhin ein erheblicher therapeutischer Bedarf.

Genau hier setzt der Wirkstoff Danicopan an. Danicopan wurde gezielt als einziger proximaler Komplementinhibitor entwickelt, der als orale Zusatztherapie zu einer bestehenden terminalen C5-Inhibition eingesetzt wird. Unter Beibehaltung des Schutzes der PNH-Standardtherapie wird mit diesem zusätzlichen Ansatz sowohl die intra- als auch die extravasale Hämolyse effektiv und mit minimierter Gefahr von Durchbruchhämolyse behandelt. In der kontrollierten Zulassungsstudie ALPHA wurde Danicopan mit Placebo verglichen, jeweils als Zusatztherapie zu einem C5-Inhibitor, Eculizumab oder Ravulizumab.

Die Behandlung mit Danicopan führt zu einer sehr schnellen und langfristig signifikanten Erhöhung des Hämoglobinwertes, einer Reduktion der absoluten Retikulozytenzahl und einer Erhöhung der Transfusionsfreiheit. Insbesondere kann eine schnelle und signifikante Reduktion der Symptomatik, nämlich Fatigue, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, eine Verbesserung des Gesundheitszustandes und der Lebensqualität für die Patientinnen und Patienten sowie eine signifikante Reduktion der Beeinträchtigungen im Alltag durch deren Anämie-Symptome erreicht werden. Trotz der zusätzlichen Therapie zeigt sich ein gutes Nebenwirkungsprofil ohne signifikante Nachteile.

Im Folgenden möchte ich kurz auf drei wichtige Punkte in Bezug auf die Nutzenbewertung eingehen: Erstens. Die Ergebnisse der ALPHA-Studie sind über alle Datenschnitte hinweg sehr konsistent. Präspezifiziert war eine erste Interimsanalyse, als 75 Prozent der Studienteilnehmer die zwölfwöchige placebokontrollierte Behandlungsphase 1 abgeschlossen hatten. Diese Interimsanalyse hat zu einer vorzeitigen Beendigung des randomisierten kontrollierten Studienteils aufgrund der belegten Wirksamkeit von Danicopan geführt. Im Verlauf wurden zwei weitere Interimsanalysen durchgeführt, gefolgt von der finalen Analyse, basierend auf der ITT-Population, die erst seit Juli dieses Jahres zur Verfügung steht.

Für die Nutzenbewertung wurde die dritte Interimsanalyse vorgelegt, die zur Zulassung geführt hat. Alle Analysen zeigen einheitlich die klinisch relevanten Vorteile einer Zusatztherapie mit Danicopan. Auch für die Nutzenbewertung ergeben sich keinerlei relevante Unterschiede zwischen den Aussagen basierend auf der Interimsanalyse 3 und der finalen Analyse, wie sie mit dem finalen CSR dem G-BA nachgereicht worden ist. Aus unserer Sicht ist daher nicht von einer systematischen Verzerrung der Studie oder deren Ergebnisse auszugehen.

Zweitens zum Endpunkt Transfusionsvermeidung: Durch die Zusatztherapie mit Danicopan zeigt sich ein statistisch signifikanter und relevanter Vorteil auf die Transfusionsvermeidung in der randomisierten Behandlungsphase 1. Auch in der langfristigen Betrachtung bis 72 Wochen brauchten 59 Prozent der Patientinnen und Patienten, die zuvor alle Transfusionen benötigten, keinerlei Transfusionen mehr, was den langfristigen Effekt von Danicopan unterstützt. Aus unserer Sicht ist der als patientenrelevant anerkannte Endpunkt in der Studie adäquat operationalisiert worden, weil die spezifischen Kriterien hierfür den Empfehlungen der Querschnittsleitlinie zur Therapie mit Blutkomponenten und

Plasmaderivaten entsprechen. Die in der Stellungnahme dazu vorgelegte zusätzliche Sensitivitätsanalyse bestätigt auch die Ergebnisse der primären Analyse im Dossier.

Drittens zu den patientenberichteten-Endpunkten: Die Ergebnisse der PRO-Auswertungen zeigen deutliche Verbesserungen im subjektiven Empfinden bei den Patientinnen und Patienten unter Danicopan-Therapie. Diese leiden deutlich weniger unter den typischen Symptomen der PNH wie Fatigue, Dyspnoe und Schlaflosigkeit, und sie haben eine höhere Lebensqualität als unter alleiniger C5-Therapie. Wir haben im Rahmen der Stellungnahme noch Responderanalysen sowohl für Verbesserungen als auch für Verschlechterungen als Ergänzungen zu den im Dossier gezeigten präspezifizierten Mittelwertveränderungen vorgelegt. Auch diese Analysen sind insgesamt weitestgehend konsistent unabhängig von der angewendeten Methodik.

Zusammenfassen möchte ich Folgendes: Insgesamt legt Alexion trotz der Seltenheit der Erkrankung und der damit einhergehenden limitierten Patientenzahl umfassende und robuste Daten der höchsten Evidenzstufe vor, die zeigen, dass Danicopan als gezielte Zusatztherapie eine Reihe von patientenrelevanten Vorteilen bietet, insbesondere bezüglich der Symptomatik und der Lebensqualität. Damit freuen wir uns jetzt auf die Diskussion mit Ihnen. Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Wacker, für diese Einführung. – Meine erste Frage geht an die Kliniker. Wir haben gehört, Danicopan wird als Zusatztherapie zu Ravulizumab oder Eculizumab bei Erwachsenen angewendet, die eine residuale hämolytische Anämie aufweisen. Sie haben in Ihren Stellungnahmen ausgeführt, dass dieser residualen Anämie häufig eine extravasale Hämolyse zugrunde liegt. Mich interessiert, wie hoch ihrer Erfahrung nach der Anteil der Patienten ist, der unter Ravulizumab bzw. Eculizumab eine klinisch signifikante extravasale Hämolyse entwickelt.

Die zweite Frage kann man sofort anschließen, weil wir heute noch weitere Anhörungen haben. Im Anwendungsgebiet bestehen mit Pegcetacoplan und kürzlich auch mit Iptacopan weitere Optionen zur proximalen Komplementinhibition. Vor diesem Hintergrund interessiert mich: Gibt es einen Patientenkreis, den man in irgendeiner Form spezifizierend beschreiben kann, der von der Zusatztherapie mit Danicopan besonders profitieren würde?

Das möchte ich gern von den Klinikern wissen. Wer kann und möchte etwas dazu sagen? – Herr Professor Schubert von der DGHO, danach Herr Professor Röth. Herr Schubert, bitte.

Herr Prof. Dr. Schubert (DGHO): Die extravasale Hämolyse ist etwas komplexer zu verstehen, was da wirklich pathophysiologisch abgeht. Es ist so, dass wir, sagen wir einmal, bislang nur Hinweise haben, wodurch der eine Patient, der eine solche extravasale Hämolyse, die klinisch signifikant ist, entwickelt und der andere weniger. Das hängt möglicherweise mit genetischen Varianten zusammen. Ich glaube, darüber haben wir uns bei der Pegcetacoplan-Anhörung schon einmal unterhalten. Genetische Varianten im Komplementrezeptor 1 und auf der C3-Ebene, also der Komplementkomponente C3, scheinen das zu begünstigen, sodass man davon ausgehen kann, dass sich die Population, die hinterher eine solche proximale Inhibition benötigt, ein Stück weit von der abgrenzen kann, die das möglicherweise nicht benötigt.

Was man aber sagen kann, ist, wenn man die proximalen Inhibitoren miteinander vergleicht, dann gibt es nicht sehr viele, sagen wir mal, Spezifizierungen, dass man sagen kann, okay, das ist der Patient für das Danicopan, das ist der Patient für das Pegcetacoplan und das ist der Patient für das Iptacopan. Der einzige Unterschied zwischen diesen Substanzen ist, dass Danicopan die zusätzliche terminale Komplementinhibition noch mit im Spiel behält. Das ist das, was gerade ausgeführt worden ist. Das macht die Sache ein Stück weit sicherer gegenüber Durchbruchhämolysen. Das heißt, wenn man auf der proximalen Seite Durchbruchhämolysen hat, dann können die sich dadurch, dass das enzymatische Aktivität ist, ein Stück weit stärker auswirken als auf der terminalen Seite.

Wenn man auf der terminalen Seite den Inhibitor beibehält, ist das etwas, was man als Flusspunkt an dieser Stelle einführen kann, insbesondere dann, wenn man einen Patienten hat, der seine Medikamente nicht ganz so zuverlässig einnimmt. Danicopan ist ein orales Medikament, und wenn die eine oder andere Gabe einmal ausgelassen ist, dann greift wieder der terminale Inhibitor. Insofern würde man, wenn man von Sicherheit spricht, denken, dass solche Patienten möglicherweise damit auf der sicheren Seite sind. Andere, die ihre Medikamente sehr genau morgens und abends oder alle drei Tage oder sonst wie einnehmen, kann man auf dem proximalen Inhibitor als Monotherapie lassen. Aber das ist, glaube ich, der einzige Unterscheidungspunkt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Schubert. – Herr Professor Röth, bitte.

Herr Prof. Dr. Röth (DGHO): Sie haben nach der Bedeutung der extravasalen Hämolyse gefragt. Das ist, glaube ich, ein wichtiger Punkt. Vom Wirkprinzip oder vom Grundsatz her ist es so, dass eigentlich alle PNH-Patienten unter einer terminalen Komplementinhibition eine extravasale Hämolyse entwickeln, unterschiedlich ausgeprägt, das hat Professor Schubert erläutert, unterschiedliche Faktoren, die das mitbestimmen. Wir haben in unserer Kohorte eine eigene Untersuchung durchgeführt und gesehen, dass unter einer terminalen Komplementinhibition nur 20 bis 30 Prozent der Patienten tatsächlich eine Normalisierung des Hb-Wertes erfahren und die anderen Patienten weiterhin eine anhaltende Anämie haben, die unterschiedlich relevant, aber eines der führenden Symptome ist. Das hat man nicht spezifiziert, aber das, was die Patienten in der klinischen Praxis berichten, ist eine anhaltende Fatigue, eine Abgeschlagenheit, die relevant ist und die Patienten deutlich einschränkt – trotz dieser terminalen Komplementinhibition. An den Parametern für die extravasale Hämolyse, Retikulozyten, Bilirubin-Wert, kann man das sicherlich gut nachvollziehen. Man kann es bei den Patienten jedes Mal nachweisen und hat dahin gehend diese Bedeutung. Das wäre die Relevanz. Zwei Drittel aller Patienten haben keinen normalen Hämoglobinwert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Röth. – Frau Hardenberg, bitte.

Frau Dr. Hardenberg (Alexion): Ich würde gerne auch zur Bedeutung der EVH bzw. zur Populationsgröße ausführen. Es gibt keine Definition, die diese Patienten genau definiert, sodass man hier sagen kann, nach diesen oder jenen Kriterien sind die Patienten von einer EVH stärker oder schwächer betroffen. Wenn man sich die publizierten Daten hierzu anschaut, dann ist Anfang des Jahres eine Publikation aus UK veröffentlicht worden, die alle C5-behandelten Patienten aus UK von 2002 bis 2022 anschaut. Dort wurde für ungefähr 26 Prozent der Patienten eine Transfusionspflichtigkeit nachgewiesen. Allerdings wurde im Verlauf des Textes der Publikation hervorgehoben, dass diese Transfusionsbedürftigkeit, die bei den Patienten weiterhin besteht, nach wie vor multifaktoriell ist, und hier wird nicht genau differenziert, was die genaue Ursache dafür ist, dass sie weiter anämisch bzw. transfusionsbedürftig sind. Das heißt, diese 26 Prozent müssten noch einmal genauer aufgeschlüsselt werden, weil zum Beispiel ungefähr die Hälfte der Patienten in dieser Publikation eine Knochenmarkdefizienz aufweist. Man müsste sich genauer anschauen, was konkret die Ursachen für die bestehende Anämie und für die Transfusionsbedürftigkeit sind. Wir haben selber auch Analysen geführt und unsere Danicopan- bzw. ALPHA-Studien-Einschlusskriterien zugrunde gelegt und das in der Ravulizumab-302-Studie angewandt und sind auf etwa 20 Prozent der Patienten gekommen, die diese Kriterien entsprechend unserer Einschlusskriterien erfüllen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dr. Hardenberg. – Ich schaue in die Runde. Gibt es Fragen? – Frau Schiller vom GKV-SV, bitte.

Frau Dr. Schiller: Ich hätte eine Frage an die Kliniker. In verschiedenen Stellungnahmen wurde darauf verwiesen, dass gemäß der Querschnittsleitlinie ein Hb kleiner sieben eine absolute Indikation für eine Transfusion darstellt, auch unabhängig von patientenindividuellen

Faktoren bzw. der Symptomatik sachgerecht ist. Wir hatten kürzlich eine andere Anhörung. Das war zu Luspatercept, dem Anwendungsgebiet der transfusionsabhängigen Anämie bei MDS. Da wurde seitens der Kliniker und Fachgesellschaft darauf verwiesen, dass bei der Anämiebehandlung und der Indikationsstellung für Transfusionen eigentlich die Symptomatik immer mehr in den Vordergrund rückt und man in der klinischen Praxis in Deutschland und auch anderen europäischen Ländern davon abkommt, sich so auf die Hb-Werte zu fixieren. Könnten Sie vielleicht diese Diskrepanz einmal kurz erklären?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Schiller. – Ich habe gesehen, Herr Professor Röth hat den Kopf bewegt. Er hat die Hand ohnehin noch oben, dann bekommt er als erster das Wort, danach Herr Professor Schubert. Herr Röth, bitte.

Herr Prof. Dr. Röth (DGHO): Ich denke, dass die Querschnittsleitlinie immer die Grundlage für alles Vorgehen ist. Dafür ist sie da. Aber klar ist, die Klinik und die Beschwerden der Patienten – Es ist eine individuelle Entscheidung, wann ein Patient transfundiert werden muss. Es gibt Patienten, die bei Hb-Werten von Acht symptomatisch sind und eine Transfusion brauchen, während andere bei sieben vielleicht wenig eingeschränkt sind. Das ist auch eine Frage des Alters, der Grunderkrankung, der Begleiterkrankung, sodass es zunehmend eine hochindividuelle Entscheidung wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Röth. – Herr Professor Schubert, bitte.

Herr Prof. Dr. Schubert (DGHO): Ich kann das nur unterstreichen. Die Individualisierung ist in den Querschnittsleitlinien gefordert. Ich glaube, es gibt wirklich Individuen, die sich mit einem Hb von unter sechs irgendwie noch ganz normal bewegen und funktionieren können, sage ich einmal, und es gibt andere, bei denen das anders aussieht. Ich denke, an dieser Stelle kommt es darauf an, dass man nach Möglichkeit so wenige Transfusionen wie nur möglich verabreicht. Genau das ist der Hintergrund hinter diesen Querschnittsleitlinien. Daran wollen wir uns auch halten. Es ist in dem Sinne schon so, dass man nicht sagt, du hast jetzt einen Hb von so und so, also bekommst du jetzt eine Transfusion, sondern es ist zunehmend darauf angelegt, dass man dokumentiert, worin die Symptomatik besteht, also Tachykardie, Tachypnoe, Belastungsdyspnoe und was sonst so alles dazukommt.

Ein Punkt, den man hier auch ausführen könnte, ist, dass diese von Professor Röth geschilderte Fatigue gar nicht so eindeutig mit dem Hb-Wert korrelierbar ist. Das heißt, es gibt Patienten, die haben einen Hb von über 10 und merken, irgendwie funktionieren sie trotzdem nicht vollständig, und es gibt andere Patienten, die haben einen Hb von 8 oder was auch immer sonst, und bei denen merkt man nichts. Das heißt, ich glaube, wir müssen uns hier wahrscheinlich von festen Werten verabschieden. Das ist, glaube ich, an dieser Stelle sehr eindeutig und genau das, was in diesen Querschnittsleitlinien beabsichtigt ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Schubert. – Jetzt hat sich Frau Dr. Hardenberg vom pU dazu gemeldet, danach frage ich Frau Schiller, ob die Frage beantwortet ist. Frau Hardenberg.

Frau Dr. Hardenberg (Alexion): Ich möchte gern darauf verweisen, dass wir in der ALPHA-Studie symptomatische Patienten eingeschlossen haben. Diese Patienten hatten zu Baseline einen Fatigue-Wert von 33 im Schnitt. Also es waren keine Patienten, die neben den Laborwerten nicht auch klinische Symptome aufgewiesen haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Schiller, ist die Frage beantwortet?

Frau Dr. Schiller: Herzlichen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Frau Teupen, bitte.

Frau Teupen: Es ging gerade um die Fatigue, die als Symptomatik für diese Patienten extrem wichtig ist. Sie haben die Fatigue erhoben. Dazu haben Sie den WPAI, also Work Productivity and Activity Impairment, erhoben. Im Modul 4 haben Sie die Frage 6 dargestellt, um noch

einmal die Alltagsaktivitäten darzustellen. Das ist in der Nutzenbewertung nicht dargestellt worden, weil dieser Punkt schon mit dem Fatigue-Fragebogen abgegolten ist. Ich wollte den pharmazeutischen Unternehmer fragen, wie Sie das einschätzen. Das würde uns interessieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer macht das für den pU? – Frau Dr. Holzerny, bitte.

Frau Dr. Holzerny (Alexion): Es ist so, dass wir neben dem Fatigue-Fragebogen, wie Sie eben gesagt haben, den WPAI, also spezifisch die Beeinträchtigung der Symptome im Alltag durch die Anämie auch noch untersucht haben. Das bezieht sich sowohl auf die alltäglichen Aktivitäten als auch auf die Arbeit. Das betraf sozusagen die Fragen 5 und 6. Wir sind als pU durchaus der Meinung, dass beides zu berücksichtigen wäre. Wir sehen auch bei beiden patientenberichteten Endpunkten die klinisch relevanten Vorteile der Zusatztherapie von Danicopan.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Teupen.

Frau Teupen: Sie haben selber nur – so steht es in der Nutzenbewertung – nur die Frage 6 herangezogen. Jetzt wurde das quasi wie bei der Mengenlehre einfach herausgestrichen. Ich halte das nicht für sachgerecht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Holzerny.

Frau Dr. Holzerny (Alexion): Genau. Aus unserer Sicht würden wir beides heranziehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Herr Göbel, bitte.

Herr Göbel: . Meine erste Frage geht auch an die Kliniker, Herrn Schubert und Herrn Röth. Wieso gehen Sie beide davon aus, dass die Gabe eines C5-Inhibitors die Anzahl und Schwere der Durchbruchhämolysen verringert? Da Danicopan doch viel früher angreift, müsste rein theoretisch betrachtet die terminale Inhibition damit gleich mit abgedeckt sein. Welche Evidenz haben wir zu dieser zusätzlichen Gabe von Eculizumab bzw. Ravulizumab zu einer proximalen Hemmung?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Göbel. – Wer möchte? Herr Röth, Herr Schubert? – Beide. Herr Professor Röth, bitte.

Herr Prof. Dr. Röth (DGHO): Die Entwicklung des Medikamentes war als Kombinationstherapie angelegt, weil der alleinige Einsatz von Danicopan nicht ausreichend ist, um das Komplement ausreichend zu blockieren. Das ist letztendlich die Grundlage. Deshalb hat man diese Kombination gewählt, um beide Bereiche zu blockieren und sicherzustellen, dass durch Danicopan die extravasale Hämolyse ausreichend beeinflusst ist. Die alleinige Therapie mit Danicopan wird nicht ausreichend sein, obwohl es theoretisch, wie es andere Substanzen zeigen, sicherlich möglich ist. Das ist die Grundlage hierfür. Ich denke, Durchbruchhämolysen spielten unter Eculizumab sicherlich eine große Rolle, sind aber unter Ravulizumab erfreulicherweise sehr selten geworden, weil die Dosierung angepasst wurde, weil sich durch die Qualität der Einstellung eine bessere Kontrolle auch in Situationen ergeben hat, wo mehr Komplementinhibition notwendig ist, bei Infektionen etc. Das ist die Grundlage hierfür.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Röth. – Herr Schubert, Ergänzung?

Herr Prof. Dr. Schubert (DGHO): Ich glaube, dass diese Frage eine ziemlich tiefgreifende ist und danke dafür, dass sie gestellt wird. An einer Stelle, an der man den proximalen Teil komplett inhibiert, kommt beim terminalen Teil nichts an. Es ist aber an der Stelle genauso angelegt gewesen. Das heißt, man hat eigentlich gar nicht danach gesehen, ob man diesen proximalen Teil vollständig blockiert oder man hat im Prinzip eigentlich nur gesagt, okay, wir lassen den terminalen Teil drin, bringen das sozusagen als On-Top-Leistung. Das Interessante

dabei ist im Vergleich zu den anderen Substanzen, wir brauchen jetzt auf der proximalen Seite keine vollständige Abdeckung. Also sprich: es muss nicht sein, dass der Patient alle acht Stunden das Danicopan einnimmt, sondern wenn an der Stelle eine Lücke entsteht, dann kann sich das nicht enzymatisch amplifizieren, also verstärken, sondern es ist dann an der Stelle so, dass der terminale Inhibitor weiter im Rennen bleibt, sodass diese Durchbruchhämolyse nicht passiert. Das ist, glaube ich, der eigentliche Punkt. Wenn man auf der proximalen Seite inhibiert, kann das immer daraus resultieren. Deshalb ist an dieser Stelle diese Kombination gewählt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt bin ich unsicher. Frau Dr. Holzerny, hatten Sie sich auch dazu gemeldet, weil ich die Uhrzeit Ihrer Wortmeldung nicht sehen kann, ob die vor oder nach Herrn Göbels Frage war.

Frau Dr. Holzerny (Alexion): Nein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann Herr Göbel. Ist die Frage beantwortet, weitere Fragen, Nachfragen?

Herr Göbel: Gerne, wenn ich noch eine stellen darf.

Herr Prof. Dr. Schrezenmeier (Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immungenetik Ulm): Ich hatte auch noch eine Handmeldung, wenn ich darf.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Gerne, Herr Professor Schrezenmeier, bitte schön. Ich sehe Sie jetzt.

Herr Prof. Dr. Schrezenmeier (Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immungenetik Ulm): Ich bin seit ein paar Minuten dabei, allerdings deutlich verzögert wegen Problemen mit unserer Firewall. Entschuldigung deshalb. – Ich wollte den Aspekt unterstützen, den die Kollegen formuliert haben, aber noch ergänzend darauf hinweisen, es ist ein Klasseneffekt aller proximalen Inhibitoren, dass sie dazu führen, dass der relative Anteil der PNH-Erythrozyten deutlich ansteigt, wenn man die Studiendaten zur Iptacopan, Pegcetacoplan und Danicopan anschaut, so um die 90 Prozent, und damit wäre bei einem Verlust der Kontrolle die Gefahr einer schon heftigen Durchbruchhämolyse gegeben.

Wenn man auf Pegcetacoplan schaut, weil das schon länger zugelassen ist und es dazu Real-World-Daten gibt, treten solche Durchbruchhämolysen, die schwer sein können, durchaus in einer gewissen Häufigkeit auf. Dazu gibt es schon Publikationen – ich glaube ich hatte die in der schriftlichen Stellungnahme zitiert – aus der Gruppe von Morag Griffin als Erstautorin im „American Journal Hematology and Blood Advances“, die zeigen, dass durchaus interveniert werden muss und das Konzept dieser Doppelinhibition auf proximaler und terminaler Ebene solche Durchbruchhämolysen aufgrund des hohen PNH-Klons und der Amplifikation, die es im Komplementsystem auf der Ebene von C3 gibt, verhindert. Die Studiendaten aus der ALPHA-Studie zeigen diesbezüglich gute Ergebnisse. Sofern Hämolysen aufgetreten sind, waren das nur sehr geringe LDH-Exkursionen, sodass es nicht nur um Ja oder Nein geht, ob Durchbruchhämolysen auftreten, sondern auch, wie schwer diese sind und die Kombination mit der terminalen Inhibition, und ich denke, die Studiendaten zeigen, das verhindert, dass es zu schwerwiegenden Durchbruchhämolysen kommt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Schrezenmeier. – Jetzt bekomme ich einen Zettel. Herr Dr. Chromik hat auch die Hand gehoben, den habe ich bei mir nicht als Bild, deshalb bitte zur Sicherheit immer im Chat ein Kreuzchen schicken. Also, Herr Dr. Chromik, danach sind Sie wieder dran, Herr Göbel.

Herr Dr. Chromik (Universitätsklinikum Frankfurt): Entschuldigung, ich war wegen Internetverbindungsproblemen eine kurze Weile offline. Ich wollte dem noch einen Kommentar hinzufügen. Ich weiß nicht, ob es schon angesprochen wurde, aber die Halbwertszeiten der verschiedenen Medikamente sind sehr unterschiedlich. Das kann man

insbesondere bei der Kombinationstherapie anmerken, weil die Halbwertszeit von Ravulizumab sehr lang ist und damit die Patienten mit einer Infusion tatsächlich vor schweren Durchbruchhämolysen, die ein Mortalitätsrisiko mit sich bringen, für circa acht Wochen abgedeckt sind und die meisten verfügbaren proximalen Inhibitoren dementsprechende relativ kurze Halbwertszeiten aufweisen. Das ist sicherlich ein Aspekt, der diese Kombinationsbehandlung für manche Patientengruppen insbesondere sicher macht, gerade für die Menschen, bei denen eine orale Einnahme von Therapien vielleicht auf Dauer und dauerhaft, auch adäquat durchgeführt, nicht immer festzustellen ist. Gerade für solche Patienten birgt, glaube ich, diese Kombinationstherapie einen besonderen Zusatznutzen, weil eine wirkliche Sicherheit durch die Langzeitwirkung von Ravulizumab gegeben ist und trotzdem eine Verbesserung der besprochenen Parameter durch die proximale Inhibition möglich wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank für diese Ergänzung. – Herr Göbel, PatV.

Herr Göbel: Vielen Dank, das hat mich schon sehr viel weitergebracht. Die weitere Frage, die mir bei mir noch aufgetaucht ist, ist die Frage an die Kliniker zu den zusätzlichen Nachteilen im Nebenwirkungsprofil, die in den letzten Zeiten aufgetaucht sind. Das ist manchmal ein wenig unterschiedlich zu dem, was in den klinischen Studien präsentiert wird, notgedrungen. Da würde mich interessieren, was fällt so auf?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Göbel. – Wer möchte dazu etwas sagen? Ich sehe noch die Hand von Herrn Professor Schrezenmeier, vielleicht kann er trotzdem etwas dazu sagen.

Herr Prof. Dr. Schrezenmeier (Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immungenetik Ulm): Ja, gerne, aber da würde ich eher mit einer Rückfrage antworten, Herr Göbel, weil mir das nicht ganz klar ist. Sie meinen das Nebenwirkungsprofil aus kombinierter Inhibition?

Herr Göbel: Es ist genauso, wie Sie vermuten. Ich habe gesehen, es ist eine leichte Erhöhung nur gegenüber Ravulizumab, Eculizumab aufgetreten. Aber was erleben Sie während der Therapie sozusagen tatsächlich live von den Patienten?

Herr Prof. Dr. Schrezenmeier (Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immungenetik Ulm): Insgesamt ist der wesentliche Punkt, wie es um Infektionen steht, und die bisherigen Erfahrungen zeigen, dass trotz Komplementinhibition auf mehreren Ebenen keine offensichtliche Steigerung von Infektionen vorliegt. Zurückkommend zu dem Punkt, den wir vorher angesprochen haben: Gerade die Sicherheit der Komplementinhibition auf verschiedenen Ebenen überwiegt letztendlich in der Bewertung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Schrezenmeier. – Gibt es dazu noch Wortmeldungen? – Ich sehe keine. Dann frage ich Herrn Göbel, ob er damit zufrieden ist oder eine konkrete Nachfrage hat.

Herr Göbel: Wenn Sie mir den Zeitraum einräumen, möchte ich gerne noch eine dritte Frage stellen, die an Herrn Schrezenmeier geht, der die Studie, glaube ich, in Deutschland an seinem Zentrum hatte, wenn ich das richtig überblicke. Wieso reichen Ihnen in Ihrer Stellungnahme die zwölf Wochen Behandlungsdauer aus, um eine Transfusionsfreiheit für ausreichend zu erklären? Ich kenne Patienten, die acht Wochen transfusionsfrei sind, und wenn es dann über zwölf Wochen geht, würde ich das noch nicht so richtig als den Bringer betrachten. Wieso sind Sie der Auffassung, dass zwölf Wochen eine ausreichende Angabe sind, um von „transfusionsfrei“ sprechen zu können?

Herr Prof. Dr. Schrezenmeier (Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immungenetik Ulm): Vielen Dank für das sorgfältige Lesen der Stellungnahme. Dort habe ich mich in der Tat in der von Ihnen beschriebenen Weise positioniert. Bei der Transfusionsfreiheit ist zunächst die Frage, ob die Transfusionsbedürftigkeit, die zum Zeitpunkt des Beginns der Therapie, das heißt, in dem Falle zum Zeitpunkt des Einschlusses in der ALPHA-Studie besteht, bestand und beherrscht werden kann. Die Patienten in der ALPHA-Studie hatten Hämoglobin unter

9,5 Gramm pro Deziliter. Das war eines der Einschlusskriterien, und es war dann in einem hohen Anteil Transfusionsfreiheit erreicht worden. Aufgrund der Einschlusskriterien, auch mit den hohen Retikulozytenzahl, die gefordert wurden, kann man davon ausgehen, dass das extravasale Hämolyse war. Da sind zwölf Wochen durchaus in der Lage zu zeigen, dass dieser Mechanismus der extravasalen Hämolyse durch die Kombination beherrscht werden kann.

Ich sehe das auch im Kontext mit anderen Parametern, nämlich der Retikulozytenzahl, die zurückgegangen ist, und der Beladung der Erythrozyten mit C3-Fragmenten. Das spricht alles dafür, dass die extravasale Hämolyse beherrscht wurde. Die beiden zuletzt genannten Parameter sind Laborparameter. Die Transfusionsfreiheit ist quasi der unmittelbar greifbare Parameter mit Patientennutzen. Wenn wir uns andere Studien mit anderen Komplementinhibitoren und der Frage der Transfusionsfreiheit anschauen, wurde das initial erreichte Ergebnis in den Studien unterschiedlich, einmal waren es nach zwölf, einmal nach 16 Wochen, die Evaluationszeitpunkte für den primären Endpunkt auch über die weiteren Beobachtungszeiten aufrechterhalten.

Das hatte ich ausgeführt, indem ich auf die C5-Inhibitordaten in dieser Publikation von Hillman, „British Journal of Hematology“ 2013, Bezug genommen habe, wo sich das, was initial in der TRIUMPH-Studie nach sechs Monaten beobachtet worden ist, im weiteren Follow-up noch weiter verbessert hat. Genauso waren die verschiedenen Updates von ALXN 301, 302, also den Ravulizumab-Studien, wo die Erstauswertung auch nach sechs Monaten gemacht wurde, dann aber zwölf Monats- und inzwischen auch Zweijahres-Follow-up-Daten und dann noch Vierjahres-Follow-up-Daten beim letzten ESH präsentiert worden sind, die gezeigt haben, dass so die Transfusionsfreiheit aufrechterhalten wurde.

Auch für die proximalen Inhibitoren gilt – das hat er zitiert –, dass es in Kongressen zu Iptacopan dann Follow-up-Berichte gab. Bei Pegcetacoplan war die Erstpublikation die PEGASUS-Studie 2021 im „New England Journal“, das waren 16-Wochen-Daten, und dann gab es auch Follow-up-Daten, die im „Lancet Hematology“ publiziert wurden und immer gezeigt haben, wenn die Transfusionsbedürftigkeit beherrscht wird, dann wird das aufrechterhalten, was sozusagen den grundsätzlichen zugrunde liegenden Pathomechanismus angeht.

Jetzt kommen wir zu dem anderen Aspekt, wo Sie auf Fälle verwiesen hatten, die länger transfusionsfrei und dann doch wieder transfusionsbedürftig waren. Da kann man davon ausgehen, dass das wieder neu aufgetretene Durchbruchhämolysen sind. Man muss unterscheiden, was sozusagen den chronischen der ursprünglich zugrunde liegenden Transfusionsbedürftigkeit bedingenden Pathomechanismus angeht, und dann die Durchbruchhämolysen, die quasi ein Verlust der Kontrolle der Komplementaktivierung sind. Da kann es später noch einmal zum Transfusionsbedarf kommen, aber wir haben in der vorherigen Frage schon diskutiert, dass doch viele Argumente dafür sprechen, dass eine Doppelinhibition, Häufigkeit und vor allem die Schwere von Durchbruchhämolysen im Sinne erneut auftretender intravasaler Hämolyse reduzieren kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Schretzenmeier. – Herr Göbel, das war beantwortet?

Herr Göbel: Alles gut, danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wunderbar. Gibt es weitere Fragen? – Herr Broicher von der KBV, bitte.

Herr Broicher: Ich habe eine möglicherweise etwas naive Frage bezüglich des Therapiealgorithmus. Wenn man mit einer C3-Inhibition anfängt, wie das als Möglichkeit in der gerade neuen DGHO-Leitlinie beschrieben ist, und das nicht ausreichen sollte, wie würde man unter diesen Umständen seinen Weg zur Danicopan-Therapie finden? Würde dann als erstes auf C5 umgestellt werden und dann Danicopan-Kombination, oder würde man direkt im Anschluss C5 plus Danicopan geben, oder was würde man in diesem Fall tun?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Broicher. – Wer kann Herrn Broicher diese Frage beantworten? – Herr Professor Schrezenmeier, bitte.

Herr Prof. Dr. Schrezenmeier (Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immungenetik Ulm): Dann ist die Umstellung auf Danicopan plus C5-Inhibitor. Ich denke, in Deutschland würden wir aufgrund der Erfahrung jetzt Ravulizumab bevorzugen. Das ist eine Option, denn es wurde schon in der Diskussion zur vorletzten Frage ausgeführt, dass diese Kombination wirklich als Kombinationstherapie entwickelt wurde und wir jetzt aus der ALPHA-Studie, der entsprechenden Follow-Up-Studien-Extensionsphase-Erfahrung, Daten zu dieser Kombination haben. f therapeutische Intervention erfordern, dann wird in der Tat empfohlen, eine – oftmals so genannt – Rescue-Gabe von C5-Inhibitoren zu machen. Das steht unter anderem so als Möglichkeit in diesen Publikationen, die ich vorher zitiert habe. Da ist allerdings dann die Thematik, dass diese anderen proximalen Inhibitoren nicht für die Kombinationstherapie entwickelt wurden, nicht für die Kombinationstherapie zugelassen sind, sodass wenn man sich hier innerhalb der Zulassung in der Therapie bewegen möchte, C5-Inhibitionen und Danicopan die einzige zugelassene Kombination proximale Inhibition plus terminale Inhibition ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Schrezenmeier. – Herr Broicher, Frage beantwortet?

Herr Broicher: Ja, danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt sehe ich keine weitere Frage mehr. Dann gebe ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, die wichtigen Punkte zusammenzufassen. Machen Sie das wieder, Frau Dr. Wacker?

Frau Dr. Wacker (Alexion): Ja, sehr gerne. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Fragen und die tiefe fachliche Diskussion. Zusammenfassend möchte ich Folgendes festhalten: Bei der PNH handelt es sich um eine sehr seltene und potenziell lebensbedrohliche Erkrankung, die durch eine intravasale Hämolyse charakterisiert ist. Wie diskutiert, haben manche Patientinnen und Patienten mit PNH trotz der sicheren Kontrolle der intravasalen Hämolyse unter der Behandlung mit C5-Inhibitoren und damit der Kontrolle der lebensbedrohlichen Symptome der PNH eine extravasale Hämolyse, und diese führt bei einem kleinen Teil der Patientinnen und Patienten zu klinisch relevanten Symptomen der residualen hämolytischen Anämie.

Danicopan wurde als einziger proximaler Komplementinhibitor hierfür gezielt entwickelt, der als orale Zusatztherapie zu dieser bestehenden terminalen C5-Inhibition eingesetzt wird. Mit diesem zusätzlichen Ansatz können sowohl die intra- als auch die extravasale Hämolyse effektiv und mit minimierter Gefahr von Durchbruchhämolysen behandelt werden. Der verbleibende therapeutische Bedarf hinsichtlich Symptomatik und Lebensqualität bei den betroffenen Patientinnen und Patienten wird somit adressiert. Als gut verträgliche Zusatztherapie zu Ravulizumab oder Eculizumab, also unter der Beibehaltung des Schutzes der PNH-Standardtherapie, werden unter Danicopan die krankheitsassoziierten Symptome und die Krankheitslast signifikant verringert. Die Transfusionsfreiheit wird klinisch relevant erhöht und die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten deutlich verbessert. Die Ergebnisse der Zulassungsstudie ALPHA sind jetzt alle sehr konsistent. Danicopan deckt somit den hohen therapeutischen Bedarf in diesem sehr kleinen und definierten Anwendungsgebiet.

Basierend auf den Ergebnissen der ALPHA-Studie sehen wir einen Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen für Danicopan als Zusatztherapie zur Behandlung dieses seltenen Leidens als gerechtfertigt an. Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. Herzlichen Dank an die Kliniker, herzlichen Dank auch an alle anderen, die sich an dieser Diskussion, an der Fragerunde beteiligt haben. Wir werden das selbstverständlich zu diskutieren und zu werten haben und in unsere Überlegungen einbeziehen. Damit ist diese Anhörung beendet. Ich verabschiede mich von all denjenigen, die uns jetzt verlassen. Schönen Tag noch. Vielen Dank.

Schluss der Anhörung: 12:01

