

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Danicopan (Voydeya[®])

Alexion Pharma Germany GmbH

Modul 3A

*Zur Behandlung einer residualen hämolytischen Anämie
bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit
paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH) als
Zusatztherapie zu Ravulizumab oder Eculizumab*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Stand: 28.05.2024

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	6
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	7
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	9
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	9
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	10
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	10
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	21
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	26
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	31
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	34
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	35
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	37
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	46
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	46
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	50
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	52
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	54
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	57
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	58
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	60
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	61
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	63
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	63
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	69
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	70
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	71
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	73
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	73
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	73
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	74
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	75

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Klassifikation des hämatologischen Ansprechens unter einer Anti-Komplement-Therapie bei PNH	19
Tabelle 3-2: Anzahl der Studienteilnehmer in der Deutschen Kohorte des internationalen PNH-Register	26
Tabelle 3-3: Landesspezifische Prävalenzen der PNH	27
Tabelle 3-4: Landesspezifische Inzidenz der PNH	28
Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	31
Tabelle 3-6: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	34
Tabelle 3-7: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	47
Tabelle 3-8: Körpergewichtsbasiertes Dosierungsschema für Ravulizumab bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht ≥ 40 kg	48
Tabelle 3-9: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	49
Tabelle 3-10: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	50
Tabelle 3-11: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	52
Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	54
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	55
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	55
Tabelle 3-15: Sonstige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	56
Tabelle 3-16: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	57
Tabelle 3-17: Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen	68
Tabelle 3-18: Liste der wichtigen Risiken und fehlenden Information	71
Tabelle 3-19: Maßnahmen zur Risikominimierung	71
Tabelle 3-20: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	74

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Therapiealgorithmus für PNH-Patientinnen und Patienten (DGHO-Leitlinie) . 18

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AA	Aplastische Anämie
ALT	Alanin-Aminotransferase
AUC _{0-inf}	Area under the plasma concentration-time curve from time zero to time infinity
AVP	Apothekenverkaufspreis
AWG	Anwendungsgebiet
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein
BMF	Knochenmarkversagenssyndrom
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
C _{max}	Maximale Plasmakonzentration
COMP	Committee for Orphan Medicinal Products
CSR	Klinischer Studienbericht (Clinical Study Report)
DAF	Membranprotein CD55 (Complement Decay Accelerating Factor)
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.
DSP	Adelphi Disease Specific Programme
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EG	Europäische Gemeinschaft
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (Estimated Glomerular Filtration Rate)
EK	Erythrozytenkonzentrat
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
EURD	European Union Reference Dates
EVH	Extravasale Hämolyse
FI	Fachinformation
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GPI	Glykosylphosphatidylinositol
Hb	Hämoglobin

Abkürzung	Bedeutung
ICD	Internationale Klassifikation der Krankheiten (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
InGef	Institut für angewandte Gesundheitsforschung
IPIG	International PNH Interest Group
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IU	International Unit
IVH	Intravasale Hämolyse
k. A.	Keine oder unklare Angabe
LDH	Laktatdehydrogenase
MAH	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MIRL	CD 59 (Membrane Inhibitor of Reactive Lysis)
NO	Stickstoffmonoxid
ODD	Orphan Drug Designation
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
P-gp	P-Glykoprotein (p-glycoprotein)
PIG-A	Phosphatidylinositolglykan Klasse A
PK	Pharmakokinetik
PNH	Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria)
PSURs	Periodic Safety Update Reports
PZN	Pharmazentralnummer
RMP	Risikomanagement-Plan
SARS-CoV-2	Severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2
SGB	Sozialgesetzbuch
STROSA	Standardisierte Berichtsroutine für Sekundärdatenanalysen
ULN	Obergrenze des Normalbereichs (Upper Limit of Normal)
w & w	Abwartendes Verhalten (Watch and wait)
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Der Wirkstoff Danicopan, Handelsname Voydeya[®] wird angewendet als Zusatztherapie zu Ravulizumab oder Eculizumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die eine residuale hämolytische Anämie haben (siehe Abschnitt 5.1) (1).

Danicopan wurde seitens der Europäischen Kommission am 19.04.2024 zugelassen und mit Bestätigung der Orphan Drug Designation (ODD) durch das Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) eingestuft.

Als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens gilt der medizinische Zusatznutzen von Danicopan nach § 35a Abs. 1 Satz 3 Sozialgesetzbuch (SGB) V durch die Zulassung als belegt. Aus diesem Grund müssen Nachweise zum medizinischen Nutzen bzw. Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) nicht vorgelegt werden (2).

Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Danicopan als Zusatztherapie zu Eculizumab oder Ravulizumab wird anhand der Zulassungsstudie ALPHA vorgenommen.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Bei Danicopan als Zusatztherapie zu Eculizumab oder Ravulizumab handelt es sich entsprechend der Verordnung (Europäische Gemeinschaft [EG]) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (3). Der medizinische Zusatznutzen gilt durch die Zulassung als belegt, sodass Nachweise zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen im Verhältnis zur ZVT nicht vorzulegen sind und das Ausmaß des Zusatznutzens gegenüber der Zulassungsstudie ALPHA dargestellt wird.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Bei Danicopan als Zusatztherapie zu Eculizumab oder Ravulizumab handelt es sich entsprechend der Verordnung EG Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (3). Der Abschnitt ist daher gemäß Verfahrensordnung nicht auszufüllen (2).

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Informationen basieren auf der ODD, der Fachinformation und den Zulassungsunterlagen von Danicopan.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Alexion Europe SAS. Voydeya[®]: Fachinformation [online]. Stand: 04.2024. URL: <https://www.fachinfo.de/> [Zugriff: 21.05.2024]. 2024.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. Stand: 20.02.2024. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3375/VerfO_2023-10-19_iK_2024-02-20.pdf [Zugriff: 16.04.2024]. 2024.
3. Europäisches Parlament. VERORDNUNG (EG) Nr. 141/2000 DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden [online]. Stand: 22.01.2000. URL: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:32000R0141> [Zugriff: 09.04.2024]. 2000.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Danicopan ist zugelassen als Zusatztherapie zu Ravulizumab oder Eculizumab zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit PNH, die eine residuale hämolytische Anämie haben (1).

Überblick der Erkrankung

PNH ist eine sehr seltene und potentiell lebensbedrohliche Erkrankung, die durch einen erworbenen Gendefekt in den Blutstammzellen gekennzeichnet ist. Durch diesen Defekt, der dazu führt, dass Komplementinhibitoren auf der Zellmembran aller Blutzellen fehlen, sind diese Zellen schutzlos dem Angriff des Komplementsystems ausgesetzt. 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 (2).

Das für die Erkrankung verantwortliche mutierte Gen Phosphatidylinositolglykan Klasse A (PIG-A) ist auf dem X-Chromosom lokalisiert. Da Frauen durch die embryonale X-Inaktivierung und Männer generell nur ein aktives X-Chromosom aufweisen, reicht eine somatische Mutation von PIG-A aus, um zum Erkrankungsbild PNH zu führen. Die Erkrankung kann im Gegensatz zu X-chromosomalen Erbkrankheiten sowohl Frauen wie Männer betreffen (3-5). Die PNH kann in allen Altersgruppen auftreten, meist manifestiert sie sich jedoch zwischen dem 25. und 45. Lebensjahr (4) mit einem medianen Alter bei Diagnose von 42 Jahren (3). Obwohl PNH weltweit auftritt und ausführlich beschrieben ist, liegen nur sehr variable Prävalenzdaten vor. Die Prävalenz von PNH wird daher auf zwischen 5 bis 18 Fälle pro eine Millionen Einwohner geschätzt (6, 7), wobei jährlich etwa 1,3 Fälle pro eine Millionen Einwohner neudiagnostiziert werden. Für Deutschland zeigen Daten aus dem PNH-Register eine Prävalenz von 5,9 Fällen pro eine Millionen Einwohner (8). Zur Inzidenz in Deutschland liegen derzeit nur Daten aus dem Nutzenbewertungsdossier zu Pegcetacoplan vor, in dem durch die Krankenkassenanalyse des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung (InGef) Forschungsdatenbank eine Inzidenz von 4,7 Fälle pro einer Millionen Einwohner ermittelt wurde (9).

Bei einem kleinen Anteil der Patientinnen und Patienten bestehen jedoch auch unter Behandlung mit einem C5-Inhibitor weiterhin schwerwiegende Symptome aufgrund einer residualen hämolytischen Anämie, basierend auf einer extravasalen Hämolyse (EVH) (10). Wie auch im nächsten Abschnitt weiter ausgeführt, ist das Auftreten einer residualen hämolytischen Anämie aufgrund der EVH nicht als kausale Folge der Behandlung mit C5-Inhibitoren zu betrachten, sondern vielmehr als eine der weitreichenden Auswirkungen der Dysregulation des Komplementsystems, welche die Ursache für die PNH darstellt (11).

Pathomechanismus

Die PNH wird durch eine somatische Mutation des PIG-A-Gens in den blutbildenden Stammzellen des Knochenmarks ausgelöst. Das PIG-A-Gen ist an der Biosynthese des Glykolipids-Glykosylphosphatidylinositol (GPI), das auch als GPI-Anker bezeichnet wird, beteiligt. Der GPI-Anker ist verantwortlich für die kovalente Bindung bestimmter membrangebundener Proteine – wie z. B. CD59 (MIRL, Membrane Inhibitor of Reactive Lysis) und CD55 (DAF, Complement Decay-Accelerating Factor) – an die extrazelluläre Zellmembran. Im Normalzustand werden diese Membranproteine auf hämatopoetischen Stammzellen und den sich daraus ausdifferenzierenden Blutzellen, wie beispielsweise den Erythrozyten, aber auch Granulozyten, Monozyten, Lymphozyten und Thrombozyten, exprimiert. Sie inhibieren durch verschiedene Mechanismen die Aktivierung des Komplementsystems und sind daher essenziell für das Überleben der Zelle. Ohne einen funktionsfähigen GPI-Anker können sich die Membranproteine nicht an die Zelloberfläche binden und die betroffene Zelle ist ungeschützt dem Angriff des Komplementsystems ausgesetzt (4, 12, 13). Dieser gestörte Mechanismus führt bei der PNH zu einer chronischen unkontrollierten Komplementaktivierung. Bei der PNH sind vor allem Erythrozyten betroffen, die durch das Komplementsystem zerstört werden, was als chronische intravasalen Hämolyse (IVH) bezeichnet wird (14).

Bei der IVH wird durch die Zerstörung der Erythrozyten Hämoglobin ins Blutplasma freigesetzt. Das freie Hämoglobin wird vom Serumprotein Haptoglobin in Form eines Haptoglobin-Hämoglobin-Komplexes gebunden. Der Komplex wird anschließend durch Zellen des Immunsystems erkannt und abgebaut. Da Haptoglobin nicht recycelbar ist, führt eine chronische Hämoglobinfreisetzung zu einer Erschöpfung von Haptoglobin (15, 16). Die Bindung und der Abbau der freigesetzten Moleküle sind regulierende Mechanismen des Körpers zu deren Entfernung aus dem Blut. Während einer akuten oder chronischen Hämolyse ist die Kapazität dieser Mechanismen jedoch erschöpft, sodass die Konzentrationen an Hämoglobin und Häm im Blut ansteigen. Das weiterhin verfügbare Hämoglobin reagiert dann mit Stickstoffmonoxid (NO). Da NO unter anderem für die Relaxation des glatten Muskelgewebes und für die Aktivierung und Aggregationsreaktion der Blutplättchen verantwortlich ist, resultiert eine NO-Depletion im Großteil der für PNH typischen Symptome. Hierzu gehören eine Dystonie der glatten Muskulatur, die für eine Dysphagie und abdominale Schmerzen verantwortlich ist und Arterienverengung, was zu einer verminderten Durchblutung der Nieren und arterieller und pulmonaler Hypertonie führt (17, 18).

Während die IVH innerhalb des Gefäßsystems als komplementvermittelte Hämolyse stattfindet, kann unter C5-Inhibition eine Hämolyse auch außerhalb des Gefäßsystems auftreten. Da die C5-Inhibition den proximalen Teil des Komplementsystems erhält, kann es zur Ablagerung von C3-Fragmenten auf der Oberfläche von Erythrozyten kommen (Opsonisierung). Diese C3-opsonisierten Erythrozyten können von C3-Rezeptoren auf Makrophagen erkannt werden und so zum Abbau des Erythrozyts in Milz und Leber führen, also zu einer extravasalen Hämolyse (EVH). Bei einigen Patienten unter C5-Inhibition kann es zu einer klinisch signifikanter EVH mit residualer Anämie kommen (11, 19).

Symptomatik und Krankheitslast

Die PNH ist eine sehr seltene chronische Erkrankung mit lebenslangen Symptomen. Die namensgebende Hämoglobinurie (die Verfärbung des [Morgen-]Urins) ist allerdings nur bei ca. 26 bis 45 % aller Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose nachweisbar (2, 20). Der Großteil aller PNH-Patientinnen und Patienten (> 90 %) zeigt mindestens ein krankheitsassoziiertes Symptom. Zu den klassischen Symptomen gehören/zählen Fatigue (81 %), Dyspnoe (45 %), Hämoglobinurie (45 %), abdominale Schmerzen (35 %) und erektile Dysfunktion (bei 24 % der männlichen Patienten), Beeinträchtigung der Nierenfunktion (43 %) und thrombotische Ereignisse (13 bis 39 %). Ein Knochenmarksversagen ist ebenfalls oft mit einer PNH assoziiert (20, 21).

Die klinischen Symptome, z. B. Fatigue, werden durch die kontinuierliche Zerstörung der Erythrozyten in Form der chronischen intravasalen Hämolyse hervorgerufen, welche zudem in einer hämolytischen Anämie resultieren kann. Das Ausmaß der Fatigue ist hierbei nicht linear mit dem Ausmaß der Anämie, sondern korreliert mit dem Ausmaß der Hämolyse und dem Anteil GPI-defizienter Zellen, welcher als PNH-Klonggröße bezeichnet wird (2). Der natürliche Krankheitsverlauf kann sich über Jahrzehnte hinwegziehen. Bleibt die Erkrankung unbehandelt, verläuft die intravasale Hämolyse chronisch und es können zusätzlich hämolytische Krisen (Paroxysmen) auftreten. Während dieser Paroxysmen können verschiedene Symptome auftreten wie Fieber, intensive Schmerzen in Rücken, Kopf, Thorax und Bauch, ein schneller Abfall des Hämoglobin (Hb)-Wertes sowie eine Hämoglobinurie mit dem Risiko eines akuten Nierenversagens durch direkte Toxizität von freiem Häm in der Niere (2, 22).

Wie zuvor beschrieben, kommt es bei einem kleinen Teil der PNH-Patientinnen und Patienten unter Therapie mit C5-Inhibitoren zu einer EVH (23, 24). Dabei ist die EVH nicht immer klinisch signifikant – mit anderen Worten symptomatisch – und wird nur aufgrund abweichender Laborwerte festgestellt (25, 26). Bei etwa 10–20 % aller PNH-Patientinnen und Patienten ist die EVH klinisch signifikant und geht mit einer residualen hämolytischen Anämie einher. Diese Patientinnen und Patienten leiden daher unter schwerwiegenden Symptomen wie Fatigue und Dyspnoe mit fortwährendem Transfusionsbedarf (10). Die EVH-assoziierten Symptome umfassen weiterhin Benommenheit, Atemnot und Herzklopfen bis hin zu Lungenödem, Herzversagen, Depression sowie starken Einschränkungen kognitiver Funktionen.

Thrombotische Ereignisse

Thrombotische Ereignisse stellen bei Patientinnen und Patienten mit einer PNH die Hauptursache für die erhebliche Morbidität dar und gehören mit 40 bis 67 % zur häufigsten Todesursache bei diesen Patientinnen und Patienten. 29 bis 44 % aller PNH-Patientinnen und Patienten erleiden im Verlauf ihrer Erkrankung mindestens ein thrombotisches Ereignis (2, 27, 28). Ein erheblicher Anteil der PNH-Patientinnen und Patienten, die nicht mit Komplementinhibitoren behandelt werden, entwickeln Thrombosen. Dieser Anteil ist kleiner bei Patientinnen und Patienten unter Behandlung mit C5-Inhibitoren, was darauf schließen lässt, dass die komplementinduzierte Hämolyse einen wichtigen Faktor bei der Entwicklung von thrombotischen Ereignissen spielt (2, 22). Die Wahrscheinlichkeit einer Thrombose korreliert allgemein mit den klassischen Symptomen der PNH wie Hämolyse und Hämoglobinurie. Thrombotische Ereignisse betreffen überwiegend das venöse System, können aber auch im arteriellen System auftreten (z. B. Myokardinfarkt, Apoplex) (2). Sie treten in der Regel sehr plötzlich auf und können sich in typischen sowie atypischen Lokalisationen – wie in den abdominellen, den splanchnischen, den hepatischen, den Zerebralvenen oder in den Hautvenen – manifestieren (2). Auch ist das Rezidivrisiko hoch, was dazu führt, dass die Überlebensrate 4 Jahre nach dem Auftreten der ersten Thrombose nur noch 40 % beträgt sowie das relative Sterberisiko um ein 5 bis 15faches erhöht ist (28).

Thrombosen treten bei Patientinnen und Patienten mit PNH in vielen verschiedenen anatomischen Regionen auf (29, 30). Häufige Orte des Auftretens sind die intra-abdominellen und die zerebralen Venen, wodurch Thrombosen eine Hauptursache für die Morbidität und Mortalität bei PNH sind. Bei mehr als einem Fünftel der Patientinnen und Patienten treten Thrombosen an mehreren Stellen auf (28). Eine der häufigsten PNH-assoziierten Thrombosen ist die Lebervenenthrombose (Budd-Chiari Syndrom), welche bei 7,5–25 % der Patientinnen und Patienten auftritt und zu Leberversagen und damit häufig zum Tod führen kann (28). Betroffene Patientinnen und Patienten leiden unter akuten oder chronischen abdominellen Schmerzen, Hepatomegalie, Ikterus, Aszitesbildung und Gewichtszunahme. In manchen Fällen verläuft die Lebervenenthrombose jedoch asymptomatisch (2, 28). Portalvenenthrombosen, welche ebenfalls vermehrt bei PNH-Patientinnen und Patienten auftreten, resultieren in klinischen Symptomen wie Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen und einer Leberdysfunktion (2). Thrombosen können bei Patientinnen und Patienten mit PNH auch subklinisch verlaufen und zu Langzeitschäden an den Organen führen. Die Mehrheit der Patientinnen und Patienten mit subklinischen Thrombosen weist eine beeinträchtigte kardiale Funktion auf (28, 31). Die häufigste neurologische Komplikation der PNH ist eine Thrombose im Sinus sagittalis superior, die in mehr als einem Drittel der Fälle tödlich endet. Sinusvenenthrombosen können neurologische Symptome wie z. B. starke Kopfschmerzen, Erbrechen, Krämpfe, veränderter Bewusstseinsgrad, Papillenödem, Lähmung der Gehirnnerven und Thrombose der zentralen Netzhautvene verursachen. Zerebrovaskuläre Ereignisse sind mit einer hohen Mortalitätsrate verbunden (2, 28).

Durch NO-Depletion ausgelöste Symptome

Ein Großteil der PNH-Symptome kann durch die Hämolyse-bedingte NO-Depletion erklärt werden. Zu diesen Symptomen zählen glattmuskuläre Dystonie, die zu Rückenschmerzen, abdominalen Schmerzen, Kopfschmerzen und zur erektilen Dysfunktion bei Männern führen kann. Endotheldysfunktion kann zu pulmonaler Dysfunktion führen, was wiederum Kurzatmigkeit und Dyspnoe auslösen kann (31, 32).

Ebenfalls bedingt durch den erhöhten Verbrauch sowie die verminderte Synthese von NO zeigt ca. die Hälfte aller PNH-Patientinnen und Patienten Anzeichen einer pulmonalen Hypertonie. Diese kann zu Kurzatmigkeit und Dyspnoe sowie zu einer zusätzlichen Rechtsherzbelastung führen (31, 32). Die pulmonale Hypertonie stellt zudem einen Risikofaktor für weitere Komplikationen, wie Thrombosen, dar und ist somit als ein schwerwiegendes Symptom der Erkrankung anzusehen (31). Auch eine arterielle Hypertonie wurde vermehrt bei PNH-Patientinnen und Patienten beobachtet (32), welche gleichzeitig ein Hauptrisikofaktor für hypertensive und koronare Herzkrankheit, Schlaganfall, Aortenaneurysma, eine periphere Arterienerkrankung sowie eine chronische Nierenerkrankung darstellt (33).

Zwei Drittel aller PNH-Patientinnen und Patienten zeigen zudem eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion, welche sich bei 21 % der Patientinnen und Patienten bereits in einem fortgeschrittenen Stadium befindet. Hierbei ist zwischen einer reversiblen Nierenfunktionseinschränkung, hervorgerufen durch einen Vasospasmus der Vasa afferentia, und einer irreversiblen Nierenparenchym-Schädigung, verursacht durch Hämosiderinablagerungen- und mikrovaskuläre Thrombosen, zu unterscheiden (2, 34, 35). Die Funktionsstörung kann sich zusätzlich negativ auf die Filtrationsfähigkeit der Niere auswirken. Unter Umständen kann daher bei bis zu zwei Dritteln aller Patientinnen und Patienten bei hämolytischen Krisen auch eine Dialyse notwendig werden. Im schlimmsten Fall kann es zu einem Nierenversagen kommen (36, 37). Alle Patientinnen und Patienten weisen des Weiteren eine Zytopenie auf. Diese kann sich in Form einer Anämie, Thrombozytopenie, Leukopenie oder sogar Panzytopenie äußern und in der Ausprägung das Maß einer schweren aplastischen Anämie erreichen. Die Symptomatik der Anämie kann stark zwischen Patientinnen und Patienten variieren und von Abgeschlagenheit, Kurzatmigkeit bei Anstrengung, Blässe, Palpitationen, Benommenheit bis hin zu Ohnmacht reichen (4, 5).

Diagnose

Da nur ca. 26 % der Patientinnen und Patienten bei Erstdiagnose das namensgebende Symptom der Hämoglobinurie aufweisen, kann das Vorliegen einer Hämoglobinurie nicht als zuverlässiges Diagnosekriterium herangezogen werden (2). Die derzeitige Standardmethode zum Nachweis einer vorliegenden PNH ist die Durchflusszytometrie. In diesem Messverfahren werden Blutzellen einzeln optisch analysiert, wobei Zielstrukturen, z. B. Oberflächenproteine, mit Fluoreszenzmarkern sichtbar gemacht werden können. Zur Diagnose von PNH müssen dabei mindestens zwei verschiedene Zellreihen, wie Granulozyten und Retikulozyten, und fehlende GPI-verankerte Proteine mit zwei verschiedenen Reagenzien nachgewiesen werden (2x2 Regel) (2, 5, 29, 38). Anhand der durchflusszytometrischen Analyse lässt sich die PNH-Klonggröße bestimmen (5, 38). Die PNH-Klonggröße kann stark variieren und sich auch im Laufe

der Zeit intraindividuell ändern (39). Bei Verdacht auf PNH sollte bei folgenden klinischen Befunden eine Diagnostik mittels Durchflusszytometrie vorgenommen werden (2):

- IVH: Hämoglobin- oder Hämosiderinurie, nicht nachweisbares Haptoglobin, erhöhtes freies Plasmahämoglobin, erhöhter Bilirubinwert (unkonjugiert)
- Erworbene Anämie und assoziierte Symptome oder Thrombosen
- PNH-assoziierte Erkrankungen, wie aplastische Anämie und myelodysplastisches Syndrom
- Thrombosen unklarer Genese, insbesondere bei atypischer Lokalisation (z. B. Budd Chiari Syndrom der Leber), bei Anzeichen hämolytischer Anämie (erhöhter Laktatdehydrogenase [LDH]-Wert), bei unklarer Zytopenie, oder in Abwesenheit von Risikofaktoren
- Eisenmangelanämie mit unklarer Ursache, und Anzeichen von Hämolyse oder Zytopenie
- wiederkehrend auftretende abdominelle Schmerzkrisen, insbesondere bei gleichzeitigen Anzeichen einer Hämolyse oder Zytopenie

Nach einer PNH-Diagnose sollte in Abhängigkeit vom Befund und der Klinik eine Verlaufskontrolle des PNH-Klons durchgeführt werden, für welche eine durchflusszytometrische Analyse geeignet ist. Bei Patientinnen und Patienten mit dem Nachweis einer signifikanten GPI-defizienten Zellpopulation sollte die durchflusszytometrische Analyse innerhalb der ersten zwei Jahre nach Diagnose im Abstand von sechs Monaten wiederholt werden, und im Anschluss daran (bei stabilem Verlauf der Erkrankung) jährlich (2). Gemäß der aktuellen Leitlinie der Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) für PNH beinhaltet die PNH-Diagnostik auch obligatorisch eine Bestimmung des Laktatdehydrogenase (LDH) sowie des Bilirubinwertes (2). Da das Enzym LDH bei Zelluntergang freigesetzt wird und Bilirubin ein Abbauprodukt von Hämoglobin ist, stellen beide ein wichtiges Maß für die Hämolyse dar.

Zurzeit besteht keine allgemein akzeptierte Definition für eine klinisch signifikante EVH, aber sie ist gekennzeichnet durch eine anhaltende Anämie oder Transfusionsbedarf mit niedrigem Hämoglobin-Wert und erhöhten Retikulozyten, wenn andere Ursachen ausgeschlossen werden können (40). In der Leitlinie der DGHO wird eine klinisch signifikante EVH als symptomatische Anämie mit oder ohne Transfusionsbedarf für mindestens drei Monate unter Therapie mit C5-Inhibitoren bei gleichzeitig bestehender signifikanter Retikulozytose und Hämolysezeichen definiert (2). In den Einschlusskriterien der Zulassungsstudie zu Danicopan werden Patientinnen und Patienten eingeschlossen, wenn sie mindestens 6 Monate unter Behandlung mit einem C5-Inhibitor standen und weiterhin eine symptomatische Anämie aufweisen (41). Da das vorliegende Dossier auf die Patientinnen und Patienten abzielt, die auch unter Behandlung mit einem C5-Inhibitor weiterhin schwere Symptome einer aus der klinisch signifikanten EVH resultierenden residualen hämolytischen Anämie aufweisen, können beide vorhergehenden Definitionen als relevant angesehen werden.

Prognose

Der natürliche Verlauf der PNH ist hoch variabel. Die mediane Überlebensdauer beträgt unbehandelt oder mit rein supportiver Behandlung 10 bis 20 Jahre (42, 43). Zu den häufigsten Todesursachen zählen hierbei Thrombosen, Sekundärinfektionen im Zuge einer schweren Neutropenie sowie sekundäre Blutungen im Zuge einer schweren Thrombozytopenie (2, 28, 44). Die Mortalität konnte in Folge der Zulassung der C5-Inhibitoren Eculizumab und Ravulizumab deutlich verringert werden und unterscheidet sich daher heute kaum von gesunden Personen (20, 45).

Die Prognose beim Auftreten einer aus der klinisch signifikanten EVH resultierenden residualen hämolytischen Anämie wurde bisher nicht spezifisch in der Literatur beschrieben. Die Therapie der residualen hämolytischen Anämie erfolgt wie bei der PNH symptomorientiert, wobei Therapieoptionen sich gegenwärtig auf Erythrozyten-Transfusionen und eine Behandlung mit dem C3-Inhibitor Pegcetacoplan beschränken (2). Dabei ist zu beachten, dass der Einsatz von Transfusionen bei der Behandlung von PNH-Patientinnen und Patienten so weit wie möglich reduziert werden sollte, da es im Zusammenhang mit Transfusionen immer wieder zu schwerwiegenden bis tödlichen unerwünschten Reaktionen kommt und darüber hinaus ein erhöhtes Infektionsrisiko sowie ein erhöhtes Risiko für Organ- und Gewebeschäden besteht (46-48).

Die Prognose von Patientinnen und Patienten mit PNH assoziierter residualer hämolytischer Anämie ist weitestgehend deckungsgleich mit der Prognose von PNH-Patientinnen und Patienten. Jedoch liegt eine höhere Krankheitslast vor und die mit der residualen hämolytischen Anämie vorliegende Symptomatik stellt eine enorme Belastung für die Patientinnen und Patienten im AWG dar.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die PNH ist eine lebenslange Erkrankung und Patientinnen und Patienten sind infolgedessen lebenslang von den assoziierten Symptomen betroffen. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird insbesondere durch Fatigue, abdominelle Schmerzen, Kopfschmerzen und Brustschmerzen, Belastungsdyspnoe, Dysphagie sowie erektile Dysfunktion stark eingeschränkt (3, 5, 49). Das Vorhandensein von niedrigen Hb-Werten in Kombination mit klinischen Symptomen einer Anämie wirkt sich in erheblichem Maße auf die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten aus (50, 51).

Ca. 23 % aller Patientinnen und Patienten werden aufgrund von PNH-bedingten Komplikationen ins Krankenhaus eingewiesen. Bei weiteren 17 % der Patientinnen und Patienten ist PNH der Grund für eine Arbeitsunfähigkeit oder Reduktion der Arbeitszeit (3).

Die PNH mit residualer hämolytischer Anämie hat somit umfangreiche Auswirkungen auf das Leben der betroffenen Patientinnen und Patienten. Die krankheitsbedingten Symptome können die Lebensqualität erheblich reduzieren und für die Patientinnen und Patienten verheerende Folgen, bis hin zum Tod, haben (3, 17, 52).

Klassifikation der Erkrankung und Therapie

Für die Therapie von Patientinnen und Patienten mit PNH wurde durch die DGHO im Rahmen der PNH-Leitlinien ein Algorithmus entwickelt. Im Algorithmus der DGHO wird zwischen einer hämolytischen PNH und einer im Rahmen einer Knochenmarkserkrankung sekundär auftretenden PNH unterschieden. Ein aplastische Anämie stellt hierbei die häufigste Knochenmarkserkrankung dar. Liegt bei den Patientinnen und Patienten nachweislich eine Hämolyse vor, so wird zudem zwischen einer asymptomatischen und einer symptomatischen PNH unterschieden (siehe Abbildung 1).

Die Einteilung der Erkrankung kann durch Anamnese, klinische Symptomatik und bestimmte Laborparameter erfolgen. Dabei wird das Vorliegen einer intravasalen Hämolyse anhand von Hämolyseparametern (insbesondere LDH) überprüft. Eine symptomatische PNH zeichnet sich durch das Vorliegen von z. B. hämolysebedingtem Transfusionsbedarf (nicht durch Zytopenie), stattgehabten thromboembolischen Ereignissen, PNH-assoziiertes Niereninsuffizienz (Niereninsuffizienz und akutes Nierenversagen), abdominalen Schmerzkrisen, Dysphagien und anderen schwerwiegenden PNH-bedingten Komplikationen aus (2).

Der Algorithmus der DGHO basiert auf dem Klassifikationsschema der International PNH Interest Group (IPIG), die eine Unterscheidung zwischen drei Gruppen vorgeschlagen hat: (I) klassische PNH, (II) PNH im Kontext anderer Knochenmarkserkrankungen (am häufigsten Aplastische Anämie) und (III) subklinische PNH (Nachweis von GPI-defizienten Zellen ohne Symptome) (53).

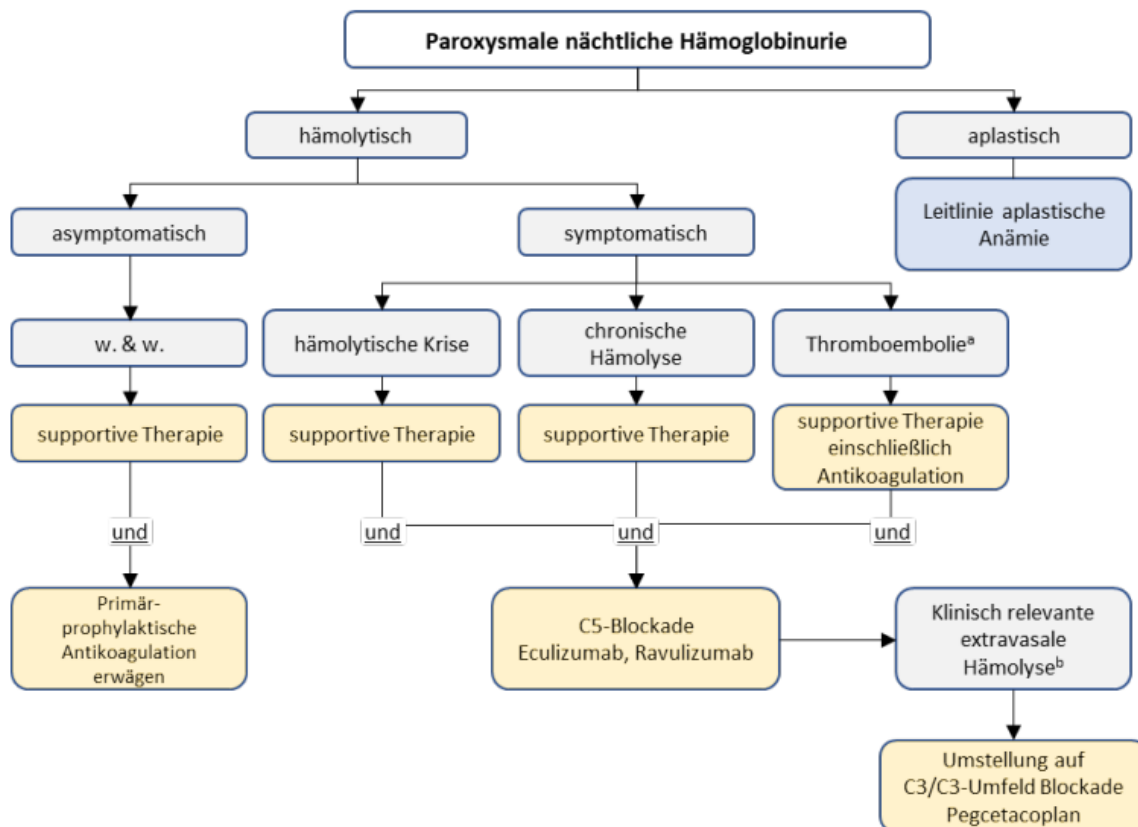


Abbildung 1: Therapiealgorithmus für PNH-Patientinnen und Patienten (DGHO-Leitlinie)

a: Venöse Thrombembolien bzw. Z. n. stattgehabter venöser Thromboembolie oder erhöhtes Risiko; b: 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

Quelle: (2)

Therapie

Kurative Therapie

Die einzige potenziell kurative Behandlungsmöglichkeit der PNH ist die allogene Stammzelltransplantation. Eine Indikation zur Transplantation besteht bei PNH-Patientinnen und Patienten, wenn trotz Thromboseprophylaxe und C5-Inhibitor-Behandlung eine schwerwiegende aplastische Anämie vorliegt oder wiederholt Thromboembolien auftreten (2, 54). Da die Lebenserwartung von PNH-Patientinnen und Patienten unter systemischer Therapie mit der der Normalbevölkerung nahezu vergleichbar ist, gleichzeitig aber schlechte Langzeitüberlebensdaten für die Stammzelltransplantation bei nicht maligner Erkrankung vorliegen, sollte diese Therapieform sorgfältig abgewogen werden (4, 55). Die begrenzte Verfügbarkeit von kompatibelem Spendermaterial stellt ein zusätzliches Problem für die Stammzelltransplantation dar.

Supportive Therapie

Anhand des Algorithmus der DGHO werden schließlich therapeutische Maßnahmen abgeleitet: Für Patientinnen und Patienten mit asymptomatischer PNH beruht die Behandlung auf zunächst abwartendem Verhalten („w & w“, Watch and Wait) und je nach Bedarf einer supportiven bzw. primärprophylaktischen Antikoagulationstherapie. Die Behandlung einer Aplastischen Anämie sollte anhand der entsprechenden Leitlinie (DGHO, Aplastische Anämie, Leitlinie, 2018) erfolgen (2, 56). Dabei ist zu beachten, dass klinisch wie auch pathophysiologisch ein enger Zusammenhang zwischen der aplastischen Anämie und der PNH besteht. Ca. 15–25 % der Patienten mit einer erworbenen aplastischen Anämie entwickeln eine klinische PNH (2, 57, 58). Zum Zeitpunkt der Diagnose der aplastischen Anämie weisen außerdem mehr als 20 % aller Patientinnen und Patienten bereits eine kleine bis moderate Population GPI-defizienter Zellen im Knochenmark auf (2, 59). Im Krankheitsverlauf entwickeln des Weiteren 10–20 % der Patientinnen und Patienten mit aplastischer Anämie eine manifeste PNH, häufig viele Jahre, nachdem eine immunsuppressive Therapie abgeschlossen wurde (60). Das Risiko einer sekundären Entwicklung einer PNH in Patientinnen und Patienten mit aplastischer Anämie kann hierbei durch eine allogene Stammzelltransplantation minimiert werden. Die PNH stellt somit eine sekundäre klonale Erkrankung der aplastischen Anämie dar und kennzeichnet ihren natürlichen Verlauf (2).

Medikamentöse Therapie

Bei symptomatischer PNH dagegen wird eine Therapie mit einem der C5-Komplementinhibitoren (Eculizumab (Soliris®) oder Ravulizumab (Ultomiris®)) empfohlen. Aufgrund ihres Wirkmechanismus als Inhibitoren des terminalen Komplementsystems beeinflussen Eculizumab und Ravulizumab nur die IVH. In Tabelle 3-1 sind die Kriterien (Transfusionsbedarf, Hämoglobin-Werte, Retikulozytenzahl, LDH-Wertes im Blut) aufgeführt anhand derer das Ansprechen auf die Behandlung beurteilt wird. Da die Einschätzung der klinischen Symptomatik einzelner Patientinnen und Patienten oft nicht einfach ist, wird hierzu der Besuch eines ausgewiesenen PNH-Zentrums empfohlen (2).

Tabelle 3-1: Klassifikation des hämatologischen Ansprechens unter einer Anti-Komplement-Therapie bei PNH

Ansprechen	Transfusionsbedarf	Hämoglobin	LDH^a	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 ^b
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 ^b

Ansprechen	Transfusionsbedarf	Hämoglobin	LDH^a	Retikulozyten
Geringfügiges Ansprechen^c	Kein/gelegentlich (≤ 2 Eks alle 6 Monate)	< 8 g/dl	A. $\leq 1,5x$ ULN B. $> 1,5x$ ULN	Ausschluss AA/BMF ^b
	Regelmäßig (3–4 alle 6 Monate)	< 10 g/dl		
	Reduktion um $\geq 50\%$	< 10 g/dl		
Kein Ansprechen^c	Regelmäßig (> 6 alle 6 Monate)	< 10 g/dl	A. $\leq 1,5x$ ULN B. $> 1,5x$ ULN	Ausschluss AA/BMF ^b

a: **A.** und **B.** sind Untergruppen ohne oder mit relevanter intravasaler Hämolyse.
b: Insbesondere bei Retikulozyten unter 60/nl wird eine Knochenmarkdiagnostik empfohlen.
c: Für Patientinnen und Patienten, die Erythrozytenkonzentrat-Transfusionen ablehnen, gilt: Geringfügiges Ansprechen bei einem Hämoglobin-Wert ≥ 6 g/dl bis < 8 g/dl; kein Ansprechen bei einem Hämoglobin-Wert < 6 g/dl.
Quelle: (2)
AA: Aplastische Anämie; BMF: Knochenmarkversagenssyndrom; ULN: Obergrenze des Normalbereichs (Upper Limit of Normal).

Bei einem kleinen Anteil an Patientinnen und Patienten unter Behandlung mit C5-Inhibitoren besteht weiterhin eine residuale hämolytische Anämie. Die Ursache der fortbestehenden Symptome liegt hierbei in einer klinisch signifikanten EVH (61). Laut des Algorithmus der DGHO soll bei einer klinisch signifikanten EVH auf den C3-Inhibitor Pegcetacoplan umgestellt werden (2, 62).

Pegcetacoplan ist seit Dezember 2021 zugelassen und bindet mit hoher Affinität an sowohl das Komplementprotein C3 als auch an sein Aktivierungsfragment C3b. Hierdurch wird die Spaltung von C3 und die Bildung nachgeschalteter Effektoren der Komplementaktivierung reguliert. In der Studie PEGASUS wurde die Überlegenheit von Pegcetacoplan im Vergleich zu einem C5-Inhibitor (Eculizumab) bei der Veränderung des Hämoglobin-Wertes gegenüber dem Ausgangswert gezeigt (63).

Charakterisierung der Zielpopulation

PNH-Patientinnen und Patienten sind bei Erstdiagnose meist zwischen 25 und 45 Jahre alt, mit einem medianen Alter bei Diagnose von 33 Jahren (4). Allerdings ist die Altersspanne sehr breit mit sehr frühen Diagnosen in der Kindheit und Jugend bis hin zu späten Diagnosen im hohen Alter. Eine residuale hämolytische Anämie als Folge einer klinisch signifikanten EVH tritt bei einem kleinen Anteil der PNH-Patientinnen und Patienten auf, die unter Behandlung mit einem C5-Inhibitor sind (10).

Die Zielpopulation von Danicopan umfasst gemäß dem Anwendungsgebiet alle erwachsenen Patientinnen und Patienten (≥ 18 Jahre), die unter der Behandlung mit einem C5-Inhibitor eine residuale hämolytische Anämie aufgrund einer klinisch relevanten EVH haben.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Derzeitige Therapiemöglichkeiten

Die empfohlene Behandlung der PNH richtet sich nach dem in Abbildung 1 dargestellten Behandlungsschema. Die derzeitige Standardtherapie bei symptomatischen Patientinnen und Patienten mit hämolytischer Anämie, insbesondere bei Komplikationen wie Hämolyse-bedingtem Transfusionsbedarf, stattgefundenen thromboembolischen Ereignissen, PNH-assoziiierter Niereninsuffizienz, abdominalen Schmerzkrisen oder anderen schwerwiegenden PNH-bedingten Symptomen, ist die Behandlung mit einem C5-Inhibitor (Eculizumab oder Ravulizumab) in Kombination mit supportiven Therapiemaßnahmen wie Erythrozytensubstitution, Gabe von Folsäure und Vitamin B12, orale Eisensupplementierung oder Gabe von Antikoagulantien zur weiteren Behandlung (2).

Eine Behandlung mit einem C5-Inhibitor führt zu einer deutlichen Reduktion der Krankheitslast und verringert das Risiko krankheitsspezifischer Komplikationen der PNH. Seit Einführung von Eculizumab in 2007 haben PNH-Patientinnen und Patienten zudem eine nahezu normale Lebenserwartung (23, 61). Ravulizumab teilt den gleichen Wirkmechanismus und somit dasselbe Sicherheitsprofil wie Eculizumab, dabei zeigt es aber eine deutlich verbesserte Pharmakokinetik und Pharmakodynamik im Vergleich zu Eculizumab. Dadurch konnten die Infusionsintervalle um das Vierfache verlängert (Gabe von alle 8 Wochen vs. alle 2 Wochen) und die Anzahl der Durchbruchhämolysen gesenkt werden (2), was zu einer signifikanten Verbesserung der Lebensqualität für PNH-Patientinnen und Patienten geführt hat (64).

Ravulizumab und Eculizumab inhibieren das terminale Komplementsystem. Das bedeutet, dass sie die IVH von PNH-Erythrozyten durch selektive Inhibition der Komplementkaskade auf Höhe von C5 verhindern (siehe Modul 2 für eine detaillierte Beschreibung des Wirkmechanismus) (19). Bei einem kleinen Teil aller PNH-Patientinnen und Patienten kann das es durch das unkontrollierte proximale Komplementsystem zur Ablagerung von C3-Fragmenten auf der Oberfläche von PNH-Erythrozyten kommen. Dies führt zum Abbau dieser C3-opsonierten PNH-Erythrozyten durch das retikulohistiozytäre System – in anderen Worten zu einer EVH (19, 23, 24). Eine EVH führt nur bedingt zu Komplikationen: nur ein kleiner Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer EVH weist eine klinisch signifikante EVH auf (10). Diese Patientinnen und Patienten leiden trotz Behandlung mit C5-Inhibitoren unter symptomatischer, residualer hämolytischer Anämie und Fatigue, teils mit Transfusionsbedarf, was eine enorme Belastung darstellt (65). Unbehandelt können die Symptome zur erheblichen Beeinträchtigung der Selbständigkeit und der physischen Aktivität führen (3).

Im Falle des Vorliegens einer klinisch signifikanten EVH (Definition siehe Abschnitt 3.2.1) empfiehlt die DGHO-Leitlinie derzeit eine Umstellung dieser Patientinnen und Patienten von C5-Inhibitoren auf Pegcetacoplan (2). Der C3-Inhibitor Pegcetacoplan bindet selektiv an den Komplementfaktor C3, was die Spaltung von C3 in C3a und C3b hemmt. Pegcetacoplan bindet zudem an C3b und verhindert dadurch die Integration in den Enzymkomplex der C5-Konvertase. Dadurch wird die Komplementkaskade proximal gehemmt und im Gegensatz zur C5-Inhibition sowohl die intra- als auch die extravasale Hämolyse kontrolliert (63, 66).

Limitationen der bestehenden Therapiemöglichkeiten und ungedeckter therapeutischer Bedarf

Gegenwärtig gibt es nur begrenzte Optionen für eine wirksame Behandlung sowohl der IVH als auch einer residualen hämolytischen Anämie aufgrund der EVH (61). Laut des Algorithmus der DGHO soll bei einer klinisch signifikanten EVH auf den C3-Inhibitor Pegcetacoplan umgestellt werden (2, 62). Pegcetacoplan wurde für die Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit PNH zugelassen, die nach der Behandlung mit einem C5-Inhibitor für mindestens 3 Monate nach wie vor anämisch sind (62). Kürzlich wurde seitens des Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) eine positive Opinion für die Erweiterung der bestehenden Indikation auf Patientinnen und Patienten mit PNH ausgesprochen, die an einer hämolytischen Anämie leiden und zuvor nicht mit einem C5-Inhibitor behandelt wurden (67).

Die Zulassungsstudie PEGASUS zu Pegcetacoplan konnte zeigen, dass Pegcetacoplan gegenüber Eculizumab hinsichtlich der Verbesserung des Hb-Wertes und der Transfusionsvermeidung bei Patientinnen und Patienten, die unter Eculizumab-Therapie einen Hb-Wert von $< 10,5$ g/dl aufweisen, überlegen war (66, 68). Die Population an PNH-Erythrozyten, die nicht die Komplement-Inhibitoren CD55 und 59 auf ihrer Oberfläche aufweisen, ist bei Patientinnen und Patienten, die Pegcetacoplan erhalten, größer ($> 90\%$) als bei denen, die mit C5-Inhibitoren behandelt werden (66). Diese große PNH-Erythrozyten-Population birgt ein hohes Hämolyserisiko, wenn die Inhibition auf C3-Ebene nicht mehr ausreichend ist, insbesondere wenn man das enorme Amplifikationspotential auf der C3-Ebene berücksichtigt (69). So kann es bei fehlender C5-Inhibition zu einer schwerwiegenderen Durchbruchhämolyse kommen, wenn C3 nicht mehr ausreichend blockiert wird (69).

Es existieren in verschiedenen Publikationen unterschiedliche Definitionen einer Durchbruchhämolyse. Die meisten definieren die Durchbruchhämolyse als einen signifikanten Anstieg des LDH-Wertes (i.d.R. $> 2 \times$ ULN) bei Patientinnen und Patienten, die vorher überwiegend eine Kontrolle des LDH-Wertes aufwiesen, sowie das Wiederauftreten der Symptomatik, einschließlich Thrombosen. Thromboembolische Komplikationen sind die Hauptursache für Mortalität, daher kann jede Durchbruchhämolyse, die mit einer schweren IVH einhergeht, die Patientinnen und Patienten gefährden. Dabei muss vorher eine erfolgreiche therapiebedingte Reduktion des LDH-Wertes auf das $< 1,5$ fache der oberen Normgrenze zu beobachten gewesen sein. Zu den prädefinierten Symptomen zählen Fatigue, Hämoglobinurie, abdominelle Schmerzen, Kurzatmigkeit (Dyspnoe) oder Anämie. Diese Definition der Komplikation einer Durchbruchhämolyse wurde im Rahmen der Phase-1b/2-Studien

ALXN1210-PNH-103 und -201 zu Ravulizumab durch Röth et al. (2018) anhand von publizierter Fachliteratur und unter Konsultation von Experten im Bereich der PNH-Therapie etabliert und ebenfalls in der Studie PEGASUS mit dem C3-Inhibitor Pegcetacoplan herangezogen (46, 63, 68, 70, 71).

In der PEGASUS-Studie zu Pegcetacoplan traten zu Woche 16 bei 9,8 % der Patientinnen und Patienten unter Pegcetacoplan (4/41) eine Durchbruchhämolyse auf. In der unverblindeten Behandlungsphase wurde bis Woche 48 bei 19,5% (15/77) der mit Pegcetacoplan behandelten Patientinnen und Patienten eine Durchbruchhämolyse beobachtet, die damit das zweithäufigste behandlungsbedingte UE war. Infolge musste Pegcetacoplan abgesetzt oder die Dosis angepasst werden und/oder es wurde eine Notfallbehandlung mit C5-Inhibitoren erforderlich (68). Die Behandlung einer Durchbruchhämolyse unter Pegcetacoplan führte zu einer unerwartet hohen Inzidenz an Arzneimittelabbrüchen, wobei 15 % der Patientinnen und Patienten Pegcetacoplan nach 48 Wochen abgebrochen haben (72). Darüber hinaus wurden unter Pegcetacoplan auch statistisch signifikante Nachteile durch die Injektion von Pegcetacoplan beobachtet (9). Auch Real World Evidence und die Erfahrungen aus Compassionate Use konnten zeigen, dass unter Pegcetacoplan schwerwiegende Ereignisse einer Durchbruchhämolyse auftreten können, die eine Dosisescalation erforderten oder ein Zurückkehren zur C5-Inhibition (70, 73, 74). In einem Bericht zu einer Kohorte von Patienten, die in der Zweitlinie unter den Bedingungen im Versorgungsalltag mit Pegcetacoplan behandelt wurden, traten insgesamt 32 Ereignisse einer Durchbruchhämolyse bei 13 der 48 Patientinnen und Patienten auf. Die mittlere Zeit der Pegcetacoplan-Gabe betrug lediglich 20,2 Monate. Der mediane LDH-Wert stieg von 1,1 x ULN bis zu 5,4 x ULN an und war bei einigen Patientinnen und Patienten mit einer substanziellen Reduktion der Hb-Wertes verbunden. Hämoglobinurie als Zeichen einer schweren IVH wurde ebenfalls berichtet (70).

In der Studie ALPHA waren Durchbruchhämolyse-Ereignisse nicht definiert und wurden nach Ermessen des Prüfarztes erhoben. Bis zu Woche 12 wurden bei 2/49 Patientinnen und Patienten (4 %) und bei 4/80 (5 %) während der TP2 und LTE eine Durchbruchhämolyse durch einen Prüfarzt festgestellt (40). Bei Anwendung der zuvor genannten Definition für die Durchbruchhämolyse ist anzumerken, dass dabei nur eine vom Prüfarzt als Durchbruchhämolyse eingestuftes Ereignis auch einem solchen per Definition entspricht. So trat bei lediglich einer Person eine Durchbruchhämolyse auf, was jedoch mit Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus type 2 (SARS-CoV-2) assoziiert war (LDH-Wert = 2,2 × ULN) (75).

Zusammenfassend erwies sich die anhaltende Kontrolle der IVH unter Pegcetacoplan als suboptimal, die Häufigkeit von Durchbruchhämolyse-Ereignissen ist unter Pegcetacoplan hoch und die Manifestation kann schwerwiegend und mit einer unbehandelten PNH vergleichbar sein. Eine Durchbruchhämolyse unter C3-Inhibition unterscheidet sich von der unter C5-Inhibition und kann deutlich schwerwiegender sein (70).

Eine alternative Fortsetzung der C5-Inhibitor Behandlung bedeutet somit, dass die IVH effektiv und mit geringer Belastung für Patientinnen und Patienten (eine Infusion alle 8 Wochen bei Behandlung mit Ravulizumab) kontrolliert und das Auftreten von Durchbruchhämolysen durch Eliminierung von Pharmakokinetik (PK)-bedingter Durchbruchhämolysen reduziert wird (43, 46, 76). Da bei dieser Behandlung jedoch residuale hämolytische Anämien auftreten können, sind teils weiterhin Erythrozyten-Transfusionen erforderlich. Diese sind mit einer erheblichen Belastung der Patientinnen und Patienten sowie mit schwerwiegenden Risiken verbunden (2, 48). So haben die Screening-Daten der Danicopan Zulassungsstudie ALPHA gezeigt, dass der Transfusionsbedarf von Patientinnen und Patienten mit residualer hämolytischer Anämie resultierend aus einer klinisch signifikanter EVH bei 100 % liegt, d. h. dass alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten in den sechs Monaten vor Studienbeginn mindestens eine Erythrozyten-Transfusion erhalten hatten, wobei der Durchschnitt bei fast drei Transfusionen im gleichen Zeitraum lag (77). Transfusionen können hierbei lediglich die Symptome der Anämie abmildern, die chronische Hämolyse und die hierdurch hervorgerufenen Symptome hingegen werden weder verhindert noch beeinflusst (78). Wiederholte Transfusionen führen zudem zu einem erhöhten Bedarf der Patientinnen und Patienten an Gesundheitsressourcen, einschließlich einer erhöhten Anzahl von Krankenhausaufenthalten (79). Darüber hinaus besteht bei Patientinnen und Patienten, die Transfusionen erhalten, ein Risiko für unerwünschte Transfusionsreaktionen; transfusionsübertragene bakterielle Infektionen wurden bei etwa 10 % der Patientinnen und Patienten mit hämatologischen Erkrankungen beschrieben (80).

Es besteht bei der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit PNH-assoziierte residualer hämolytischer Anämie demnach weiterhin ein erheblicher therapeutischer Bedarf an einer Therapie, die für alle Patientinnen und Patienten eine patientenindividuelle, zuverlässige proximale sowie terminale Komplementinhibition gewährleistet, benötigte Transfusionen verringert, die Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität verbessert, sie vor einer potenziell lebensbedrohlichen Durchbruchhämolyse und PNH-assoziierten Symptomen schützt und gleichzeitig die alltäglichen Aktivitäten der Patientinnen und Patienten so wenig wie möglich beeinträchtigt.

Eine komplette und anhaltende Kontrolle der terminalen Komplementaktivierung kann ein bedeutender klinischer Vorteil für die Patientinnen und Patienten sein. Eine ununterbrochene terminale Komplementkontrolle und die Inhibition des aktivierten alternativen Weges des proximalen Komplementsystems ist ein klinisch relevantes Behandlungsziel. Daher wird mit Danicopan als Zusatztherapie zu Eculizumab oder Ravulizumab ein kombinierter Ansatz vorgeschlagen. Dies könnte die beste Therapieoption sein, um einerseits die C3-Opsonisierung von PNH-Erythrozyten, und damit die EVH zu verhindern, und andererseits zusätzlich eine massive Durchbruchhämolyse vorzubeugen und so den Vorteil der terminalen C5-Inhibition aufrechterhalten (69).

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Danicopan

Danicopan ist der einzige proximale Komplement-Inhibitor, der als Zusatztherapie zu einer bestehenden C5-Inhibition entwickelt wurde und als orale Gabe indiziert ist. Zwischen dem C3-Inhibitor Pegcetacoplan und Danicopan gibt es erhebliche Unterschiede, insbesondere in klinisch bedeutsamen Aspekten, die deutlich machen, dass die beiden proximalen Komplementinhibitoren nicht als austauschbar angesehen werden können und dass Danicopan einen wichtigen medizinischen Bedarf im Gesamtspektrum der PNH-Therapie erfüllt.

Als gut verträgliche Zusatztherapie zu Ravulizumab oder Eculizumab können mit Danicopan die IVH und EVH ohne Risiko einer schweren Durchbruchhämolyse effektiv behandelt werden. Danicopan deckt den hohen therapeutischen Bedarf im Anwendungsgebiet durch eine rasche und langfristige, signifikante Erhöhung des Hb-Wertes, eine Verbesserung der weiteren Hb-assoziierten Endpunkte, eine Erhöhung der Transfusionsfreiheit, eine Reduktion der absoluten Retikulozytenzahl und des LDH-Wertes. Weiterhin konnte eine schnelle, signifikante Verbesserung der Symptomatik (Fatigue, Dyspnoe, Obstipation, Schlaflosigkeit), eine Verbesserung des Gesundheitszustandes und der Lebensqualität sowie eine signifikante Reduktion der Beeinträchtigung im Alltag durch Anämiesymptome erreicht werden. Bei einem gut verträglichen Nebenwirkungsprofil zeigte sich die verbesserte Wirksamkeit auch durch das seltenere Auftreten von Anämie und Asthenie. Die vorliegenden Daten der Zulassungsstudie ALPHA zeigen damit, dass Danicopan als Zusatztherapie zu Eculizumab oder Ravulizumab eine wirksame und sichere Behandlungsoption für den kleinen Anteil der PNH-Patientinnen und Patienten mit einer residualen hämolytischen Anämie aufgrund einer klinisch signifikanten EVH darstellt.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

PNH zählt zu den sehr seltenen Erkrankungen und epidemiologische Daten liegen daher, wie oft bei seltenen Erkrankungen der Fall, nur in begrenztem Umfang vor.

Prävalenz in Deutschland

Prävalenzangaben von Patientinnen und Patienten mit PNH in Deutschland können aus dem Nutzenbewertungsdossier zu Pegcetacoplan entnommen werden (9). Diese Patientenzahlen stammen aus einer GKV-Routinedatenanalyse von der Forschungsdatenbank des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung (InGef). Basierend auf dieser Analyse wurde für das Jahr 2019 eine Prävalenz von 1.321 PNH-Patientinnen und Patienten ermittelt, was 15,9 Fällen pro einer Million Einwohnern entspricht.

Zudem liegen Daten zur Prävalenz aus dem Internationalen PNH-Register (NCT01374360) vor. Hierbei handelt es sich um eine weltweite, prospektive, multinationale Beobachtungsstudie, die 2004 initiiert wurde, um den natürlichen Krankheitsverlauf von PNH zu untersuchen (81). Wie in Tabelle 3-2 dargestellt, umfasste die deutsche Kohorte des internationalen PNH-Registers 678 Patientinnen und Patienten im August 2023 (8). Dies ergibt eine Prävalenz von 7,4 Fällen pro einer Million Einwohner. Es sollte jedoch berücksichtigt werden, dass nur ein Teil aller PNH-Patientinnen und Patienten in Deutschland in das PNH-Register eingeschlossen sind und daher die tatsächliche Prävalenz mit dieser Patientenzahl sehr wahrscheinlich weit unterschätzt wird.

Tabelle 3-2: Anzahl der Studienteilnehmer in der Deutschen Kohorte des internationalen PNH-Registers

Land/Region	Anzahl der Studienteilnehmer	Zeitpunkt der Datenerhebung	Referenz
Deutschland	678 Patientinnen und Patienten jemals eingeschlossen ^a	August 2023	Deutsche Kohorte des internationalen PNH-Registers, 2023 (8)
<p>a: Die Angabe bezieht sich auf eingeschlossene Patientinnen und Patienten mit vollständig berichteten Grundcharakteristika (Geburtsdatum, Geschlecht, Datum der Registeraufnahme, Behandlungsstatus mit Eculizumab oder Ravulizumab).</p> <p>PNH: Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie.</p>			

Tabelle 3-3 zeigt eine Übersicht, der in der Literatur berichteten, landesspezifischen Daten zur Prävalenz von PNH in Nordamerika, Asien und Europa. Die landesspezifischen Prävalenzen variieren in ihren Ergebnissen zwischen 3 und 16 Fällen pro einer Million Einwohner. Angaben zur Prävalenz liegen, wie in Tabelle 3-3 zu sehen, nur begrenzt und für einzelne Länder vor. Zudem sind oftmals die Methodik sowie der Zeitraum der Erhebung der Prävalenz nicht nachvollziehbar. Daher werden diese Prävalenzen nicht als repräsentativ für die Gesamtanzahl von PNH-Patientinnen und Patienten in Deutschland betrachtet.

Tabelle 3-3: Landesspezifische Prävalenzen der PNH

Land/ Region	Erhebungs- zeitraum	Primärquelle/ Erhebungsmethode	Anzahl an Patientinnen und Patienten	Prävalenz (Fälle pro einer Million Einwohner)	Quelle
Nordamerika					
USA	2015-2018	Retrospektive Kohortenstudie, basierend auf arbeitgeberfinanzierten Versorgungsdaten, nach ICD10-Kodierung	k.A.	12–13	(82)
Asien					
China/ Taiwan	k.A.	k.A., landesspezifische Literaturrecherche	k.A.	6,14 (China); 8 (8 Provinzen in China); 14,19 (6 Provinzen in China); 4,5 (Taiwan)	(83)
Europa					
England (Yorkshire/ Lincolnshire)	1991–2006 (15 Jahre)	Epidemiologische Studie	76	15,9	(84)
England (Yorkshire)	2004–2018 (15 Jahre)	Retrospektive Kohortenstudie, basierend auf Patientendaten vom Forschungsnetzwerk für hämatologische Malignitäten	197	3	(6)
England	k.A.	k.A.	k.A.	16,0	(85)
Frankreich	k.A.	k.A.	k.A.	12,5	
Dänemark	2015	Dänisches nationales Patientenregister, nach ICD-8- bzw. ICD-10-Kodierung	116	10,4	(81)
k.A.: Keine oder unklare Angaben.					

Inzidenz

Spezifisch für Deutschland liegen, wie auch für die Prävalenz, Daten aus der InGef Forschungsdatenbank aus dem Modul 3A zu Pegcetacoplan vor (9). Basierend auf diesen Daten, liegt die Anzahl der neudiagnostizierten PNH-Patientinnen und Patienten zwischen 230 bis 612, was einer Inzidenz von 2,8 bis 7,4 Fällen pro einer Million Einwohner entspricht.

Die Datenlage zur Inzidenz von PNH ist weltweit, für Nordamerika sowie für den europäischen Kontext sehr limitiert und die Spannweite der in der Literatur angegebenen Inzidenz liegt bei ca. 0,4–27 Neuerkrankungen pro einer Millionen Personen pro Jahr (6, 81, 84, 86-90) (siehe Tabelle 3-4). Aus der Übersicht der Quellen in Tabelle 3-4 ergeben sich folgende Limitation: unklare Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext, mangelnde Informationen zum Erhebungszeitraum und zur Erhebungsmethodik, so dass viele Publikationen nicht weiter in Betracht gezogen werden.

Tabelle 3-4: Landesspezifische Inzidenz der PNH

Land/ Region	Erhebungs- zeitraum	Primärquelle/ Erhebungsmethode	Anzahl an Patientinnen und Patienten	Inzidenz (Neuer- krankungen pro einer Millionen Einwohner pro Jahr)	Quelle
Weltweit					
Weltweit	k.A.	k.A.	k.A.	1–1,5	(87)
Nordamerika					
USA	k.A.	k.A.	k.A.	1–5	(88)
USA	2015-2018	Retrospektive Kohortenstudie, basierend auf arbeitgeberfinanzierten Versorgungsdaten, nach ICD-10-Kodierung	257	5,7	(82)
Asien					
China/ Taiwan	k.A.	k.A., landesspezifische Literaturrecherche	k.A.	27 (Mudanjiang, Heilongjiang); 10 (China); 2,1 (China); 0,41 (China); 0,63 (6 Provinzen in China)	(83)
Europa					
England (Yorkshire/ Lincolnshire)	1991–2006 (15 Jahre)	Epidemiologische Studie	76	1,3	(84)
England (Yorkshire)	2004–2018 (15 Jahre)	Retrospektive Kohortenstudie, basierend auf Patientendaten vom Forschungsnetzwerk für hämatologische Malignitäten	197	3,5	(6)

Land/ Region	Erhebungs- zeitraum	Primärquelle/ Erhebungsmethode	Anzahl an Patientinnen und Patienten	Inzidenz (Neuer- krankungen pro einer Millionen Einwohner pro Jahr)	Quelle
Europa (Fortsetzung)					
Dänemark	2011–2016 (5 Jahre)	Epidemiologische Studie der Skandinavischen Länder	k.A.	2,05	(89)
Finnland				2,98	
Norwegen				2,53	
Schweden				1,74	
Spanien	2011–2014 (3 Jahre)	Prospektive multizentrische Bewertung des diagnostischen Screenings	563	0,6	(90)
Dänemark	1980–1993	Dänisches nationales Patientenregister, nach ICD-8- bzw. ICD-10- Kodierung	116	0,4	(81)
	1994–2007			0,5	
	2008–2016			0,8	
ICD: Internationale Klassifikation der Krankheiten (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems); k.A.: Keine oder unklare Angaben.					

Gesamtpopulation von PNH-Patientinnen und Patienten in Deutschland

Da es sich bei der PNH um eine chronische Erkrankung handelt, wird die Gesamtpopulation der PNH-Patientinnen und Patienten in Deutschland auf Basis der zuvor genannten PNH-Prävalenz basierend auf den Daten der InGef-Forschungsdatenbank in Deutschland errechnet. Für die Schätzung der Prävalenz von PNH in Deutschland wird die Anzahl der derzeit in der deutschen Kohorte des internationalen PNH-Registers eingeschlossenen Patientinnen und Patienten aussen vor gelassen, da diese mit großen Unsicherheiten behaftet ist und die tatsächliche Prävalenz sehr wahrscheinlich weit unterschätzt.

Durch eine Projektion der PNH-Prävalenz von 15,9 Fällen pro Million Einwohner auf die Gesamteinwohnerzahl Deutschlands ergibt sich somit im Jahr 2019 eine Prävalenz von 1.321 PNH-Patientinnen und Patienten in Deutschland (9).

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

PNH ist eine erworbene, hämatologische Erkrankung, die durch somatische Genmutationen auf Stammzebene hervorgerufen wird. Diese zufälligen Genmutationen erfolgen mit einer konstanten Mutationsrate während der Replikation von hämatopoetischen Stammzellen (91). Zusätzlich ist eine klonale Expansion mutierter Stammzellen, d. h. eine positive Selektion dieser Zellen nötig (92). Mutagene Faktoren sowie der Prozess der klonalen Expansion sind hierbei noch nicht hinreichend verstanden, um einen eindeutigen quantifizierbaren Zusammenhang zwischen möglicherweise variierenden Umweltfaktoren und der Krankheitsentstehung identifizieren zu können. Jedoch sind keine Veränderungen hinsichtlich dieser Faktoren zu erwarten.

Als eine chronische Erkrankung mit geringen Heilungschancen sind bei PNH für die prävalente Zielpopulation von Danicopan mit Ausnahme des Einflusses durch Neuerkrankungen und Sterbefälle keine wesentlichen Veränderungen zu erwarten. Seit der Einführung von Soliris® (Eculizumab) als zielgerichtete Behandlungsmöglichkeit haben PNH-Patientinnen und Patienten zudem eine annähernd normale Lebenserwartung, sodass von keinem durch die Sterberate bedingten Rückgang der Zielpopulation auszugehen ist (93). Die Neuerkrankungs- und die Sterberate von PNH-Patientinnen und Patienten sind demnach nahezu proportional zu der Geburten- und Sterberate der Gesamtbevölkerung. Die Anzahl von PNH-Patientinnen und Patienten in Deutschland ist daher direkt von der Entwicklung der Einwohnerzahl in Deutschland abhängig. Die Durchflusszytometrie stellt den derzeitigen diagnostischen Standard für die Diagnosestellung der PNH in Deutschland dar und ist in der aktuellen medizinischen Leitlinie der DGHO für PNH verankert (2). Auch weltweit entspricht die Durchflusszytometrie als zuverlässige und effektive Diagnosemethode dem aktuellen Stand der Technik (2, 87). Es sind keine kurz- und mittelfristigen Änderungen hinsichtlich des diagnostischen Standards für PNH zu erwarten, sodass sich in absehbarer Zeit aufgrund alternativer Diagnosemethoden keine Veränderungen in der Prävalenz ergeben werden. Zusammenfassend betrachtet liegen keinerlei Hinweise für eine wesentliche Veränderung der Inzidenz oder Prävalenz der PNH in den kommenden fünf Jahren vor.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Danicopan (Voydeya®)	22–171	19–149

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Das Anwendungsgebiet von Danicopan umfasst gemäß Zulassung erwachsene Patientinnen und Patienten mit PNH, die unter Behandlung mit Eculizumab oder Ravulizumab eine residuale hämolytische Anämie haben, basierend auf einer klinisch signifikanten EVH. Danicopan ist hierbei als Zusatztherapie zu einem der beiden C5-Inhibitoren indiziert (1).

Als Ausgangsbasis für die nachfolgende Herleitung der Zielpopulation wird der bisherige Beschluss des G-BA zu Ravulizumab zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit PNH herangezogen. Der G-BA Beschluss zu Pegcetacoplan kann zur Schätzung der Patientenzahlen nicht herangezogen werden, da im dortigen Modul 3 die Patientenzahlen basierend auf dem Anwendungsgebiet PNH-Patientinnen und Patienten, die nach Behandlung mit einem C5-Inhibitor für mindestens 3 Monate nach wie vor anämisch sind, ermittelt worden ist. Danicopan ist nur für Patientinnen und Patienten mit residualer hämolytischer Anämie basierend auf einer klinisch signifikanten EVH zugelassen, dies entspricht nicht allen

Patientinnen und Patienten mit Anämie und würde somit die Zielpopulation von Danicopan deutlich überschätzen.

Im Verfahren zu Ravulizumab für die Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit PNH errechnete der pharmazeutische Unternehmer im Modul 3A eine Zielpopulation in Höhe von 241 bis 808 Patientinnen und Patienten bzw. eine GKV-relevante Patientenpopulation in Höhe von 210 bis 704 Patientinnen und Patienten (94).

Diese Zielpopulationsgröße wurde vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) in zwei Populationen aufgeteilt:

- 1) Erwachsene Patientinnen und Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH) mit einer hohen Krankheitsaktivität, gekennzeichnet durch klinische Symptome einer Hämolyse: 210–562 Patientinnen und Patienten und
- 2) Erwachsene Patientinnen und Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die Eculizumab seit ≥ 6 Monaten erhalten und klinisch stabil sind: 53–142 Patientinnen und Patienten (95).

Diese Aufteilung wurde durch den G-BA im Beschluss zu Ravulizumab übernommen. In der nachfolgenden Herleitung wird die im G-BA Beschluss genannte Gesamtanzahl der Patientinnen und Patienten von 260–700 als Ausgangsbasis der PNH-Patientinnen und Patienten, die unter Behandlung mit einem C5-Inhibitor stehen, herangezogen (96). Entsprechend dem im Dossier von Ravulizumab herangezogenen GKV-Anteil in Höhe von 87,1 % entspricht dies einer Gesamtanzahl von 299–804 PNH-Patientinnen und Patienten, die unter Behandlung mit einem C5-Inhibitor stehen (94).

Der nächste Schritt umfasst die Berechnung der Patientinnen und Patienten, die unter Behandlung mit einem C5-Inhibitor eine residuale hämolytische Anämie aufgrund einer klinisch signifikanten EVH aufweisen. Wie im Abschnitt 3.2.1 unter „Diagnostik“ beschrieben, besteht noch keine einheitliche Definition der klinisch signifikanten EVH. Da sich das vorliegende Dossier nur auf Patientinnen und Patienten mit einer aus der klinisch signifikanten EVH resultierenden residualen hämolytischen Anämie beziehen, kommen derzeit nur drei Publikationen infrage, die eine klinisch signifikante EVH gemäß der resultierenden Symptomatik definieren: McKinley (2017), Notaro (2018) und Kulasekararaj (2023). McKinley (2017) und Notaro (2018) wurden jedoch vor der Zulassung von Ravulizumab publiziert und beziehen sich daher nur auf die Prävalenz der klinisch signifikanten EVH unter Behandlung mit Eculizumab. Dies entspricht nicht dem derzeitigen Versorgungskontext, in dem ein deutlich überwiegender Anteil an PNH-Patientinnen und Patienten Ravulizumab erhalten. Daher wird die Publikation von Kulasekararaj et al. (2023) herangezogen, in der die Prävalenz von klinisch signifikanter EVH im aktuellen klinischen Versorgungsalltag sowie in klinischen Studien angegeben wurde (10). Die klinische Studie 302 definierte eine klinisch signifikante EVH als symptomatische Anämie (Hämoglobinwert $\leq 9,5$ g/dl) mit einer absoluten Retikulozytenzahl $\geq 120 \times 10^9/l$ und mit oder ohne Bluttransfusion. Basierend auf den verfügbaren Daten aus dem klinischen Versorgungsalltag des PNH Adelpi Disease Specific

Programme™ (DSP) wurde eine klinisch signifikante EVH als Patientinnen und Patienten definiert, die ≥ 3 Monate lang einen C5-Inhibitor erhielten, Hämoglobin-Werte $\leq 9,5$ g/dl und mäßige/schwere symptomatischer Müdigkeit, mit oder ohne eine Transfusion in den letzten 12 Monaten, aufwiesen. Die Prävalenz der klinisch signifikanten EVH war niedriger im Versorgungsalltag (7,4 % Eculizumab und 7,8 % für Ravulizumab) als im klinischen Kontext (20,2 % für Ravulizumab und 21,3 % für Eculizumab) (10). Aus diesen Angaben ergibt sich eine Spanne von **7,4–21,3 %** der PNH-Patientinnen und Patienten, die unter Behandlung mit einem C5-Inhibitor eine residuale hämolytische Anämie aufgrund einer klinisch signifikanten EVH aufweisen.

Ausgehend von der vom G-BA im Beschluss zu Ravulizumab angesetzten Population und des Anteils der Patientinnen und Patienten mit klinisch signifikanter EVH leitet sich eine Spanne für Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation von **22–171** ab.

In einem nächsten Schritt wird die aktuelle GKV-relevante Population bestimmt. Im Jahr 2022 wurden durchschnittlich 73.629.888 Mitglieder in der GKV gemeldet (98). Basierend auf einer Bevölkerung in Deutschland von insgesamt 84.358.845 Personen (31.12.2022) (99), ergibt sich ein GKV-Anteil in Höhe von 87,3 %. Damit beläuft sich die GKV-relevante Zielpopulation auf **19–149** Patientinnen und Patienten, die unter Behandlung mit C5-Inhibitor residuale hämolytische Anämie aufgrund einer klinisch signifikanten EVH haben (100).

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-6: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Danicopan (Voydeya®)	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit PNH, die eine residuale hämolytische Anämie haben	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen	19–149
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PNH: Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie.			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Ausgehend von den Patientenzahlen im G-BA Beschluss zu Ravulizumab (Patientinnen und Patienten mit PNH unter C5-Inhibitor Behandlung) ergeben sich 19-149 GKV-Patientinnen und Patienten für das Jahr 2024, welche durch eine residuale hämolytische Anämie basierend auf einer klinisch signifikanten EVH für eine Zusatztherapie mit Danicopan in Frage kommen. Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens wird auf das Modul 4A verwiesen.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Charakterisierung der Zielpopulation und Beschreibung des therapeutischen Bedarfs (Abschnitte 3.2.1 und 3.2.2)

Für die Charakterisierung der Zielpopulation und der Beschreibung des therapeutischen Bedarfs in Abschnitten 3.2.1 und 3.2.2 wurde einschlägige Fachliteratur in Form von Leitlinien, Übersichtspublikationen und primären Fachpublikationen herangezogen. Zur Identifizierung von Übersichtspublikationen und primären Fachpublikationen wurde eine orientierende, bibliographische Freihandsuche durchgeführt.

Die Identifizierung der Leitlinien für PNH in Deutschland erfolgte gezielt auf dem Leitlinienportal der DGHO.

Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland (Abschnitt 3.2.3)

Prävalenzangaben von Patienten mit PNH in Deutschland können aus dem Nutzenbewertungsdossier zu Pegcetacoplan entnommen werden (9). Diese Patientenzahlen stammen aus einer GKV-Routinedatenanalyse von der Forschungsdatenbank des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung (InGef). Spezifisch für Deutschland liegen, wie auch für die Prävalenz, Daten aus der InGef-Forschungsdatenbank aus dem Modul 3A zu Pegcetacoplan vor (9).

Es wurde ebenfalls eine orientierende Literaturrecherche (Freihandsuche) nach Leitlinien, Übersichtspublikationen und primärer Fachliteratur durchgeführt.

Des Weiteren wurde das Portal Orphanet in der Suche zur Bestimmung der Prävalenz berücksichtigt (85). Die Internetseiten des Robert Koch-Instituts, des Statistischen Bundesamtes sowie des Bundesministeriums für Gesundheit wurden ebenfalls herangezogen, lieferten jedoch keine verwertbaren Angaben zur Epidemiologie der PNH.

Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation und der Patientinnen und Patienten mit therapeutischem Zusatznutzen (Abschnitte 3.2.4 und 3.2.5)

Für die Abschnitte 3.2.4 und 3.2.5 wurde die Populationsgröße des G-BA Beschlusses zu Ravulizumab als Ausgangsbasis der Population der PNH-Patientinnen und Patienten unter Behandlung eines C5-Inhibitors verwendet (96). Die Publikation von Kulasekararaj (2023) wurde als Grundlage für die Berechnung des Anteils der PNH-Patientinnen und Patienten unter Behandlung mit einem C5-Inhibitor, die eine residuale hämolytische Anämie aufgrund einer klinisch signifikanten EVH haben, verwendet (10).

Um die Anzahl an GKV-Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation zu ermitteln, wurde der Anteil der GKV-versicherten Personen in Deutschland basierend auf den Statistiken des Bundesministeriums für Gesundheit errechnet (Stand: 2022).

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Alexion Europe SAS. Voydeya[®]: Fachinformation [online]. Stand: 04.2024. URL: <https://www.fachinfo.de/> [Zugriff: 21.05.2024]. 2024.
2. Schubert, J., Bettelheim, P., Brümmendorf, T. H., Höchsmann, B., Panse, J. et al. Paroxymale 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.
3. Schrezenmeier, H., Muus, P., Socié, G., Szer, J., Urbano-Ispizua, A. et al. Baseline characteristics and disease burdens in patients in the International Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Registry. *haematologica* 2014; 99(5): 922.
4. Röth, A., Dührsen, U. Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie. *Dtsch Arztebl* 2007; 104(4): 192-197.
5. Parker, C. J. Update on the diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Hematology 2014, the American Society of Hematology Education Program Book 2016*; 2016(1): 208-216.
6. Richards, S. J., Painter, D., Dickinson, A. J., Griffin, M., Munir, T. et al. The incidence and prevalence of patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria and aplastic anaemia PNH syndrome: A retrospective analysis of the UK's population-based haematological malignancy research network 2004-2018. *European Journal of Haematology* 2021; 107(2): 211-218.
7. Mon Père, N., Lenaerts, T., Pacheco, J. M., Dingli, D. Evolutionary dynamics of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *PLoS computational biology* 2018; 14(6): e1006133.
8. Alexion Pharmaceuticals Inc. M07-001 PNH Registry, Table 1: International PNH Registry Population, Country = Germany. Stand: 07.08.2023. 2023.
9. Swedish Orphan Biovitrum GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Pegcetacoplan (Aspaveli[®]). Modul 3 A [online]. Stand: 03.2022. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5618/2022_03_28_Modul3A_Pegcetacoplan.pdf [Zugriff: 22.04.2024]. 2022.
10. 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.

11. Risitano, A. M., Frieri, C., Urciuoli, E., Marano, L. The complement alternative pathway in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: From a pathogenic mechanism to a therapeutic target. *Immunological Reviews* 2023; 313(1): 262-278.
12. Brodsky, R. A. Complement in hemolytic anemia. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology* 2015; 126(22): 2459-2465.
13. Ghebrehiwet, B. The complement system: an evolution in progress. *F1000Research* 2016; 5.
14. Luzzatto, L., Risitano, A. M., Notaro, R. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and eculizumab. *Haematologica* 2010; 95(4): 523.
15. Rother, R. P., Bell, L., Hillmen, P., Gladwin, M. T. The clinical sequelae of intravascular hemolysis and extracellular plasma hemoglobin: a novel mechanism of human disease. *Jama* 2005; 293(13): 1653-1662.
16. Nagel, R. L., Gibson, Q. H. The binding of hemoglobin to haptoglobin and its relation to subunit dissociation of hemoglobin. *Journal of Biological Chemistry* 1971; 246(1): 69-73.
17. Devalet, B., Mullier, F., Chatelain, B., Dogné, J. M., Chatelain, C. Pathophysiology, diagnosis, and treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a review. *European journal of haematology* 2015; 95(3): 190-198.
18. Weitz, I. C. Thrombosis in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Seminars in thrombosis and hemostasis*. © Thieme Medical Publishers. 2011: 315-321.
19. Risitano, A. M. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and the complement system: recent insights and novel anticomplement strategies. *Complement Therapeutics* 2013: 155-172.
20. Schrezenmeier, H., Röth, A., Araten, D. J., Kanakura, Y., Larratt, L. et al. Baseline clinical characteristics and disease burden in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH): updated analysis from the International PNH Registry. *Annals of hematology* 2020; 99: 1505-1514.
21. Chatzileontiadou, S., Hatjiharissi, E., Angelopoulou, M., Asimakopoulos, J., Loutsidi, N. et al. Thromboembolic events in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH): Real world data of a Greek nationwide multicenter retrospective study. *Frontiers in Oncology* 2023; 13: 1128994.
22. Cançado, R. D., Araújo, A. d. S., Sandes, A. F., Arrais, C., Lobo, C. L. d. C. et al. Consensus statement for diagnosis and treatment of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Hematology, transfusion and cell therapy* 2021; 43: 341-348.
23. Risitano, A. M., Notaro, R., Marando, L., Serio, B., Ranaldi, D. et al. Complement fraction 3 binding on erythrocytes as additional mechanism of disease in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria patients treated by eculizumab. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology* 2009; 113(17): 4094-4100.

24. Hill, A., Rother, R. P., Arnold, L., Kelly, R., Cullen, M. J. et al. Eculizumab prevents intravascular hemolysis in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and unmasks low-level extravascular hemolysis occurring through C3 opsonization. *Haematologica* 2010; 95(4): 567.
25. Dingli, D., Matos, J. E., Lehrhaupt, K., Krishnan, S., Yeh, M. et al. The burden of illness in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria receiving treatment with the C5-inhibitors eculizumab or ravulizumab: results from a US patient survey. *Annals of hematology* 2022; 101(2): 251-263.
26. 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.
27. Shah, N., Bhatt, H. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria [online]. Stand: 31.07.2023. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562292/> [Zugriff: 19.04.2024]. 2023.
28. Hill, A., Kelly, R. J., Hillmen, P. Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology* 2013; 121(25): 4985-4996.
29. Brodsky, R. A. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology* 2014; 124(18): 2804-2811.
30. Malato, A., Saccullo, G., Coco, L. L., Mancuso, S., Santoro, M. et al. Thrombotic complications in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: a literature review. *Blood Transfusion* 2012; 10(4): 428.
31. Hill, A., Sapsford, R. J., Scally, A., Kelly, R., Richards, S. J. et al. Under-recognized complications in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: raised pulmonary pressure and reduced right ventricular function. *British journal of haematology* 2012; 158(3): 409-414.
32. Hill, A., Rother, R. P., Wang, X., Morris, J., Sidney M, Quinn-Senger, K. et al. Effect of eculizumab on haemolysis-associated nitric oxide depletion, dyspnoea, and measures of pulmonary hypertension in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *British journal of haematology* 2010; 149(3): 414-425.
33. Europäische Gesellschaft für Blut- und Knochenmarktransplantation (EBMT). PNH verstehen [online]. Stand: 10.2015. URL: https://www.ebmt.org/sites/default/files/migration_legacy_files/document/EBMT%20Practicle%20Guides%20for%20Nurses_Paroxysmal%20Nocturnal%20Haemaglobinuria%20%28PNH%29_DE.pdf [Zugriff: 19.04.2024]. 2015.
34. Hillmen, P., Elebute, M., Kelly, R., Urbano-Ispizua, A., Hill, A. et al. Long-term effect of the complement inhibitor eculizumab on kidney function in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *American journal of hematology* 2010; 85(8): 553-559.
35. Clark, D. A., Butler, S. A., Braren, V., Hartmann, R. C., Jenkins, D. J. The kidneys in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 1981; 57(1): 83-89.

36. Ram, R., Adiraju, K., Gudithi, S., Dakshinamurty, K. Renal manifestations in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Indian Journal of Nephrology* 2017; 27(4): 289.
37. Jang, J. H., Kim, J. S., Yoon, S.-S., Lee, J.-H., Kim, Y.-K. et al. Predictive factors of mortality in population of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH): results from a Korean PNH registry. *Journal of Korean medical science* 2016; 31(2): 214-221.
38. Borowitz, M. J., Craig, F. E., DiGiuseppe, J. A., Illingworth, A. J., Rosse, W. et al. Guidelines for the diagnosis and monitoring of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and related disorders by flow cytometry. *Cytometry Part B: Clinical Cytometry* 2010; 78(4): 211-230.
39. Parker, C. J. Management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the era of complement inhibitory therapy. *Hematology 2010, the American Society of Hematology Education Program Book* 2011; 2011(1): 21-29.
40. 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.
41. 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. Stand: 13.12.2022. 2022.
42. de Latour, R. P., Mary, J. Y., Salanoubat, C., Terriou, L., Etienne, G. et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: natural history of disease subcategories. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology* 2008; 112(8): 3099-3106.
43. Brodsky, R. A. How I treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology* 2021; 137(10): 1304-1309.
44. Lee, J. W., Jang, J. H., Kim, J. S., Yoon, S.-S., Lee, J.-H. et al. Clinical signs and symptoms associated with increased risk for thrombosis in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria from a Korean Registry. *International journal of hematology* 2013; 97: 749-757.
45. Kelly, R. J., Hill, A., Arnold, L. M., Brooksbank, G. L., Richards, S. J. et al. Long-term treatment with eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: sustained efficacy and improved survival. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology* 2011; 117(25): 6786-6792.
46. 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.
47. Goodnough, L. T. Risks of blood transfusion. *Anesthesiology clinics of North America* 2005; 23(2): 241-252.

48. Directorate-General for Health and Food Safety. Summary of the 2019 annual reporting of serious adverse reactions and events for blood and blood components [online]. Stand: 01.2021. URL: https://health.ec.europa.eu/publications/summary-2019-annual-reporting-serious-adverse-reactions-and-events-blood-and-blood-components_en [Zugriff: 22.04.2024]. 2021.
49. Panse, J., Sicre de Fontbrune, F., Burmester, P., Piggin, M., Matos, J. E. et al. The burden of illness of patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria receiving C5 inhibitors in France, Germany and the United Kingdom: Patient-reported insights on symptoms and quality of life. *European Journal of Haematology* 2022; 109(4): 351-363.
50. Ludwig, H., Strasser, K. Symptomatology of anemia. *Seminars in oncology*. Elsevier. 2001: 7-14.
51. Acaster, S., Dickerhoof, R., DeBusk, K., Bernard, K., Strauss, W. et al. Qualitative and quantitative validation of the FACIT-fatigue scale in iron deficiency anemia. *Health and quality of life outcomes* 2015; 13(1): 1-10.
52. Krishnan, S., Sarda, S., Kunzweiler, C., Wu, M., Sundaresan, S. et al. Literature review of fatigue scales and association with clinically meaningful improvements in outcomes among patients with and without paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Advances in Therapy* 2022; 39(5): 1959-1975.
53. Parker, C., Omine, M., Richards, S., Nishimura, J.-i., Bessler, M. et al. Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2005; 106(12): 3699-3709.
54. Lee, S. E., Park, S. S., Jeon, Y. W., Yoon, J. H., Cho, B. S. et al. Outcomes of allogeneic stem cell transplantation in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria with or without aplastic anemia. *European Journal of Haematology* 2017; 99(4): 336-343.
55. Sašo, R., Marsh, J., Čevreska, L., Szer, J., Gale, R. P. et al. Bone marrow transplants for paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *British journal of haematology* 1999; 104(2): 392-396.
56. Schrezenmeier, H., Brümmendorf, T. H., Deeg, H. J., Machherndl-Spandl, S., Panse, J. et al. Aplastische Anämie - Diagnostik und Therapie der erworbenen Aplastischen Anämie [online]. Stand: 11.2022. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/aplastische-anaemie/@@guideline/html/index.html> [Zugriff: 22.04.2024]. 2022.
57. Frickhofen, N., Heimpel, H., Kaltwasser, J., Schrezenmeier, H. German Aplastic Anemia Study Group: Antithymocyte globulin with or without cyclosporin A: 11-year follow-up of a randomized trial comparing treatments of aplastic anemia. *Blood* 2003; 101(4): 1236-1242.
58. Tichelli, A., Gratwohl, A., Nissen, C., Speck, B. Late clonal complications in severe aplastic anemia. *Leukemia & lymphoma* 1994; 12(3-4): 167-175.
59. Mukhina, G. L., Buckley, J. T., Barber, J. P., Jones, R. J., Brodsky, R. A. Multilineage glycosylphosphatidylinositol anchor-deficient haematopoiesis in untreated aplastic anaemia. *British journal of haematology* 2001; 115(2): 476-482.

60. Socié, G., Rosenfeld, S., Frickhofen, N., Gluckman, E., Tichelli, A. Late clonal diseases of treated aplastic anemia. *Seminars in hematology*. Elsevier. 2000: 91-101.
61. 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. *Frontiers in immunology* 2019; 10: 1157.
62. Swedish Orphan Biovitrum GmbH. Aspaveli®: Fachinformation [online]. Stand: 05.2022. URL: <https://www.fachinfo.de/> [Zugriff: 17.04.2024]. 2022.
63. Hillmen, P., Szer, J., Weitz, I., Röth, A., Höchsmann, B. et al. Results of the pegasus phase 3 randomized trial demonstrating superiority of the C3 inhibitor, pegcetacoplan, compared to eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2020; 136: 35-37.
64. Richter, A., Anton, S. E., Koch, P., Dennett, S. L. The impact of reducing dose frequency on health outcomes. *Clinical therapeutics* 2003; 25(8): 2307-2335.
65. Schrezenmeier, H., Kulasekararaj, A., Mitchell, L., Sicre de Fontbrune, F., Devos, T. et al. 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. *Therapeutic Advances in Hematology* 2020; 11: 2040620720966137.
66. Hillmen, P., Szer, J., Weitz, I., Röth, A., Höchsmann, B. et al. Pegcetacoplan versus eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *New England Journal of Medicine* 2021; 384(11): 1028-1037.
67. European Medicines Agency (EMA). Aspaveli - opinion on variation to marketing authorisation. Pegcetacoplan [online]. Stand: 25.01.2024. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/variation/aspaveli> [Zugriff: 24.04.2024]. 2024.
68. 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.
69. Notaro, R., Luzzatto, L. Breakthrough hemolysis in PNH with proximal or terminal complement inhibition. *New England Journal of Medicine* 2022; 387(2): 160-166.
70. 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.
71. Röth, A., Rottinghaus, S. T., Hill, A., Bachman, E. S., Kim, J. S. et al. Ravulizumab (ALXN1210) in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: results of 2 phase 1b/2 studies. *Blood advances* 2018; 2(17): 2176-2185.
72. Gerber, G. F., Brodsky, R. A. Pegcetacoplan for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology* 2022; 139(23): 3361-3365.

73. 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.
74. 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.
75. Kulasekararaj, A., Griffin, M., Piatek, C. I., Shammo, J., Nishimura, J.-I. et al. Danicopan As Add-on Therapy to Ravulizumab or Eculizumab Versus Placebo in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria and Clinically Significant Extravascular Hemolysis: Phase 3 Long-Term Data. *Blood* 2023; 142(Supplement 1): 576-576.
76. Alexion Europe SAS. Ultomiris: Fachinformation [online]. Stand: 07.2023. URL: <https://www.fachinfo.de/> [Zugriff: 17.04.2024]. 2023.
77. 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.
78. Brodsky, R. A., Young, N. S., Antonioli, E., Risitano, A. M., Schrezenmeier, H. et al. Multicenter phase 3 study of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology* 2008; 111(4): 1840-1847.
79. Jeanblanc, G., Roset, Q., Schmidt, A., Jouaneton, B., Jolivel, R. PCN138 Study of the Burden of Blood Transfusions in Patients with Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes Who Receive Regular Transfusions. *Value in Health* 2020; 23: S448.
80. Moncharmont, P., Quittançon, E., Barday, G., Benamara, A. Adverse transfusion reactions in patients with aplastic anaemia or myelodysplastic syndromes. *Vox Sanguinis* 2019; 114(4): 349-354.
81. Hansen, D. L., Möller, S., Andersen, K., Gaist, D., Frederiksen, H. Increasing incidence and prevalence of acquired hemolytic anemias in Denmark, 1980–2016. *Clinical epidemiology* 2020; 497-508.
82. Jalbert, J. J., Chaudhari, U., Zhang, H., Weyne, J., Shammo, J. M. Epidemiology of PNH and real-world treatment patterns following an incident PNH diagnosis in the US. *Blood* 2019; 134: 3407.
83. He, J., Tang, M., Zhang, X., Chen, D., Kang, Q. et al. Incidence and prevalence of 121 rare diseases in China: Current status and challenges. *Intractable & rare diseases research* 2019; 8(2): 89-97.
84. Hill, A., Platts, P. J., Smith, A., Richards, S. J., Cullen, M. J. et al. The incidence and prevalence of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) and survival of patients in Yorkshire. *American Society of Hematology*. 2006.

85. Orphanet. Hämoglobinurie, nächtliche paroxysmale, [online]. Stand: 10.2017. URL: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=DE&data_id=21&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=pnh&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&disease%28s%29/group%20of%20diseases=Paroxysmal-nocturnal-hemoglobinuria--PNH-&title=Paroxysmal-nocturnal-hemoglobinuria--PNH-&search=Disease_Search_Simple [Zugriff: 19.04.2024]. 2017.
86. Gulbis, B., Eleftheriou, A., Angastiniotis, M., Ball, S., Surrallés, J. et al. Epidemiology of rare anaemias in Europe. *Rare Diseases Epidemiology* 2010; 375-396.
87. Hill, A., DeZern, A. E., Kinoshita, T., Brodsky, R. A. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Nature reviews Disease primers* 2017; 3(1): 1-14.
88. Arruda, M. M. d. A. S., Rodrigues, C. A., Yamamoto, M., Figueiredo, M. S. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: from physiopathology to treatment. *Revista da Associação Médica Brasileira* 2010; 56: 214-221.
89. Korkkama, E.-S., Overgaard, U., Tjønnfjord, E., Vikman, M., Ahmadi, A. et al. Poster: The Incidence Of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Cell Clones In The Nordic Countries. *European Hematology Association (EHA) 2018*; [PF314].
90. Morado, M., Freire Sandes, A., Colado, E., Subirá, D., Isusi, P. et al. Diagnostic screening of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Prospective multicentric evaluation of the current medical indications. *Cytometry Part B: Clinical Cytometry* 2017; 92(5): 361-370.
91. Dingli, D., Luzzatto, L., Pacheco, J. M. Neutral evolution in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2008; 105(47): 18496-18500.
92. Luzzatto, L. Clonal Origin and Clonal Selection in PNH. *Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: From Bench to Bedside* 2017: 197-213.
93. Hillmen, P., Muus, P., Röth, A., Elebute, M. O., Risitano, A. M. et al. Long-term safety and efficacy of sustained eculizumab treatment in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *British journal of haematology* 2013; 162(1): 62-73.
94. Alexion Pharma Germany GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Ravulizumab (Ultomiris®). Modul 3A. [online]. Stand: 25.07.2019. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3180/2019-07-25_Modul3A_Ravulizumab.pdf [Zugriff: 22.04.2024]. 2019.
95. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Ravulizumab (paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. Stand: 30.10.2019. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3182/2019-08-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Ravulizumab_D-463.pdf [Zugriff: 22.04.2024]. 2019.
96. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ravulizumab (paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie) [online]. Stand: 02.2020. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-476/2020-02-06_Geltende-Fassung_Ravulizumab_D-463.pdf [Zugriff: 22.04.2024]. 2020.

97. Notaro, R., Sica, M. C3-mediated extravascular hemolysis in PNH on eculizumab: Mechanism and clinical implications. *Seminars in Hematology*. Elsevier. 2018: 130-135.

98. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Jahresdurchschnitt 2022 [online]. Stand: 21.03.2023. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2022_1_bf.pdf [Zugriff: 24.04.2024]. 2023.

99. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Bevölkerung: Deutschland, Stichtag (31.12.2022) [online]. Stand: 23.04.2024. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=ergebnistabelleQualitaetSeparatAUS&levelindex=2&levelid=1713878644316&downloadname=12411-0001#abreadcrumb> [Zugriff: 23.04.2024]. 2024.

100. Alexion. Herleitung der Zielpopulation. 2024.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-16 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabelle 3-7 bis Tabelle 3-16 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-7: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Danicopan	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit PNH, die eine residuale hämolytische Anämie haben	kontinuierlich 3 × täglich	1.095,0	1
+ Ravulizumab <i>oder</i>		alle 56 Tage	6,5	1
+ Eculizumab		alle 12 – 16 Tage	22,8 – 30,4	1
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>PNH: Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie.</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Angaben zum Behandlungsmodus und zur Behandlungsdauer der einzelnen Wirkstoffe des zu bewertenden Arzneimittels

Danicopan

Gemäß Fachinformation beträgt die empfohlene Anfangsdosis von Danicopan dreimal täglich 150 mg oral im Abstand von jeweils etwa 8 Stunden (\pm 2 Stunden). Die Dosis kann, je nach klinischem Ansprechen, nach mindestens 4 Wochen Behandlung auf 200 mg dreimal täglich erhöht werden. Für die nachfolgenden Berechnungen der Jahrestherapiekosten wird die Spanne von 150 mg bis 200 mg verwendet. Daraus ergeben sich insgesamt 1.095,0 Behandlungen à 150 mg oder 200 mg über 365,0 Tage. Danicopan wird als Zusatztherapie zu entweder Ravulizumab oder Eculizumab verabreicht (1).

Ravulizumab

Das empfohlene Dosierungsschema besteht gemäß Fachinformation aus einer Initialdosis gefolgt von Erhaltungsdosen. Ravulizumab liegt als Fertigarzneimittel zur parenteralen Zubereitung vor. Die zu verabreichenden Dosen basieren auf dem Körpergewicht des Patienten, wie in Tabelle 3-8 dargestellt. Bei erwachsenen Patientinnen und Patienten (ab 18 Jahren) müssen die Erhaltungsdosen jeweils im Abstand von acht Wochen bzw. alle 56 Tage verabreicht werden, beginnend zwei Wochen nach Verabreichung der Initialdosis. Das Dosierungsschema darf in Einzelfällen um \pm sieben Tage vom planmäßigen Infusionstag abweichen (außer bei der ersten Erhaltungsdosis von Ravulizumab), die darauffolgende Dosis sollte jedoch gemäß dem ursprünglichen Schema verabreicht werden.

Tabelle 3-8: Körpergewichtsbasiertes Dosierungsschema für Ravulizumab bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht ≥ 40 kg

Körpergewicht (kg)	Initialdosis (mg)	Erhaltungsdosis (mg)*	Dosierungsintervall
≥ 40 bis < 60	2.400	3.000	Alle acht Wochen
≥ 60 bis < 100	2.700	3.300	Alle acht Wochen
≥ 100	3.000	3.600	Alle acht Wochen

* Die erste Erhaltungsdosis wird zwei Wochen nach der Initialdosis gegeben.

Da es sich bei PNH um eine chronische Erkrankung handelt wird im Folgenden mit der Erhaltungsdosis gerechnet und die Initialdosis vernachlässigt. Gemäß Fachinformation wird Ravulizumab bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht von ≥ 60 bis < 100 kg alle acht Wochen bzw. alle 56 Tage verabreicht. Daraus ergeben sich 6,5 Behandlungen über ein Jahr (2).

Eculizumab

Das Dosierungsschema zur Behandlung der PNH bei Erwachsenen (≥ 18 Jahre) besteht gemäß Fachinformation zu Eculizumab aus einer vierwöchigen Induktionsphase, an die sich eine Erhaltungsphase anschließt:

- Induktionsphase: 600 mg Eculizumab als intravenöse Infusion, die über 25 – 45 Minuten (35 Minuten \pm 10 Minuten) einmal wöchentlich in den ersten vier Wochen verabreicht wird.
- Erhaltungsphase: 900 mg Eculizumab als intravenöse Infusion, die über 25 – 45 Minuten (35 Minuten \pm 10 Minuten) in Woche fünf verabreicht wird, gefolgt von 900 mg Eculizumab als intravenöse Infusion, die über 25 – 45 Minuten (35 Minuten \pm 10 Minuten) alle 14 ± 2 Tage verabreicht wird.

Da es sich bei PNH um eine chronische Erkrankung handelt wird im Folgenden mit der Erhaltungsdosis gerechnet und die Initialdosis vernachlässigt. Gemäß Fachinformation wird Eculizumab, ein Fertigarzneimittel zur parenteralen Zubereitung, bei erwachsenen Patientinnen und Patienten alle 12 – 16 Tage verabreicht. Daraus ergeben sich 22,8 – 30,4 Behandlungen über ein Jahr (3, 4).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-7). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-9: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Danicopan	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit PNH, die eine residuale hämolytische Anämie haben	kontinuierlich 3 × täglich	365,0
+ Ravulizumab <i>oder</i>		alle 56 Tage	6,5
+ Eculizumab		alle 12 – 16 Tage	22,8 – 30,4
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>PNH: Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie.</p>			

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-10: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Danicopan	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit PNH, die eine residuale hämolytische Anämie haben	365,0	150 mg – 200 mg	3 x 150 mg x 365,0 = 164.250 mg (1.095 Tabletten à 150 mg) 3 x 200 mg x 365,0 = 219.000 mg (1.095 Tabletten à 200 mg)
+ Ravulizumab <i>oder</i>		6,5	3.300 mg	6,5 × 3.300 mg = 21.450 mg (19,5 Durchstechflaschen à 1.100 mg)
+ Eculizumab		22,8 – 30,4	900 mg	22,8 – 30,4 × 900 mg = 20.520 – 27.360 mg (68,4 – 91,2 Durchstechflaschen à 300 mg)
		121,7	1.080 mg	121,7 × 1.080 mg = 131.436 mg (121,7 Durchstechflaschen à 1.080 mg)
PNH: Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Angaben zum Verbrauch der einzelnen Wirkstoffe des zu bewertenden Arzneimittels***Danicopan***

Gemäß Fachinformation wird Danicopan kontinuierlich dreimal täglich eingenommen. Die Anfangsdosis beträgt dreimal täglich à 150 mg, die Höchstdosis dreimal täglich à 200 mg als orale Gabe. Daraus ergibt sich ein Verbrauch von 1.095 Tabletten à 150 mg oder 200 mg über 365,0 Tage (1).

Ravulizumab

Ravulizumab wird bei erwachsenen Patientinnen und Patienten in Abhängigkeit vom Körpergewicht alle 56 Tage verabreicht. Für einen Unisex-Standardpatienten basierend auf den Mikrozensus-Daten des Statistischen Bundesamtes für die deutsche Bevölkerung mit durchschnittlich 77,7 kg im Jahr 2021 werden gemäß Tabelle 3-8 alle acht Wochen 3.300 mg Ravulizumab verabreicht (2, 5). Daraus ergibt sich an 6,5 Behandlungstagen ein Verbrauch von 19,5 Durchstechflaschen à 1.100 mg Ravulizumab über ein Jahr.

Eculizumab

Erwachsene Patientinnen und Patienten erhalten alle 12 – 16 Tage insgesamt 900 mg Eculizumab (3, 4). Daraus ergibt sich an 22,8 – 30,4 Behandlungstagen ein Verbrauch von 68,4 – 91,2 Durchstechflaschen à 300 mg über ein Jahr.

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-11 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-11: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Danicopan	PZN: 19145936 Voydeya 90 Filmtabletten à 50 mg (Flasche) & 90 Filmtabletten à 100 mg (Flasche) 8.355,10 €	7.876,53 € (2,00 € ^a ; 476,57 € ^b)
	PZN : 19145942 Voydeya 180 Filmtabletten à 100 mg (Flasche) 11.136,65 €	10.499,23 € (2,00 € ^a ; 635,42 € ^b)
Ravulizumab	PZN: 16842149 ULTOMIRIS 1.100 mg/11 ml Konz.z.Her.e.Inf.-Lsg.Dsfl 18.004,15 €	16.974,52 € (2,00 € ^a ; 1.027,63 € ^b)
Eculizumab	PZN: 18447210 BEKEMV 300 mg Konz.z.Herst.e.Infusionslösung Dsfl. 5.586,75 €	5.266,28 € (2,00 € ^a ; 318,47 € ^b)
Stand Lauer-Taxe: 01.04.2024 a: Apothekenabschlag b: Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel gemäß § 130a Abs. 1 SGB V Quelle: (6) GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PNH: Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie; PZN: Pharmazentralnummer; SGB: Sozialgesetzbuch.		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben in Tabelle 3-11 wurden der Lauer-Taxe (Stand: 01.04.2024) entnommen (6). Folgende gesetzlich vorgeschriebene Rabatte werden zur Ermittlung der tatsächlichen Kosten vom jeweiligen Apothekenverkaufspreis (AVP) abgezogen:

- Herstellerabschlag nach § 130a Abs. 1b SGB V (7 % für patentgeschützte Präparate)
- Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1a SGB V (2,00 € für verschreibungspflichtige Präparate).

Es wurde bei der Auswahl der Packung und Packungsgrößen je Wirkstoff dem Wirtschaftlichkeitsprinzip und der Zweckmäßigkeit gefolgt. Beim Vorliegen verschiedener Wirkstärken oder Packungsgrößen eines Wirkstoffes, wurde die günstigste und zweckmäßigste Kombination aus den benötigten Wirkstärken eines Herstellers ausgewählt.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Danicopan + Ravulizumab <i>oder</i> + Eculizumab	Nicht zutreffend.			
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Nicht zutreffend.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-12 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Danicopan (+ Ravulizumab <i>oder</i> + Eculizumab)	Nicht zutreffend.
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung.	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Nicht zutreffend.

Geben Sie in Tabelle 3-14 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-12 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-13 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Danicopan + Ravulizumab <i>oder</i> + Eculizumab	Nicht zutreffend.		
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung.			

Tabelle 3-15: Sonstige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der sonstigen GKV-Leistung	Kosten der sonstigen GKV-Leistung	Anzahl der sonstigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Danicopan	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit PNH, die eine residuale hämolytische Anämie haben	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	–	–	–
+ Ravulizumab <i>oder</i>			100,00 €	6,5	650,00 €
+ Eculizumab			100,00 €	22,8 – 30,4	2.280,00 – 3.040,00 €
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PNH: Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie.					

Die Zuschläge für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern betragen maximal 100,00 € pro applikationsfertiger Einheit (7). Kosten für die parenterale Zubereitung gemäß Hilfstaxe sind nur dann zu veranschlagen, sofern die Zubereitung in einer Apotheke erfolgt. Erfolgt sie nicht in einer Apotheke, so sind keine Kosten gemäß Hilfstaxe zu veranschlagen (8).

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-16 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-16: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs-therapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Danicopan	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit PNH, die eine residuale hämolytische Anämie haben	95.831,12 € – 127.740,63 €	–	–	95.831,12 € – 127.740,63 €
+ Ravulizumab <i>oder</i>		331.003,14 €	–	650,00 € ^a	331.653,14 €
+ Eculizumab		360.213,55 € – 480.284,74 €	–	2.280,00 € – 3.040,00 € ^a	362.493,55 € – 483.324,74 €
Danicopan+ Ravulizumab		426.834,26 € – 458.743,77 €	–	650,00 €^a	427.484,26 € – 459.393,77 €
Danicopan+ Eculizumab		456.044,67 € – 608.025,37 €	–	2.280,00 € – 3.040,00 €^a	458.324,67 € – 611.065,37 €
Quelle: (9)					
a: Kosten für die parenterale Zubereitung gemäß Hilfstaxe sind nur dann zu veranschlagen, sofern die Zubereitung in einer Apotheke erfolgt. Erfolgt sie nicht in einer Apotheke, so sind keine Kosten gemäß Hilfstaxe zu veranschlagen (8).					
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PNH: Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie.					

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Danicopan wird angewendet als Zusatztherapie zu Ravulizumab oder Eculizumab zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die eine residuale hämolytische Anämie haben (1). Seitens der Europäischen Kommission wurde Danicopan am 19.04.2024 zugelassen und mit Bestätigung der ODD durch das COMP als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) eingestuft.

Im Abschnitt 3.2.4 wurden **19–149** GKV-Patientinnen und Patienten für das zugrundeliegende Anwendungsgebiet hergeleitet. Eine valide Schätzung der Versorgungsanteile ist aktuell nicht möglich. Nachfolgend aufgeführte Faktoren können die Höhe des Marktanteils von Danicopan beeinflussen.

Aktuelle Versorgungssituation

Die Behandlung mit einem C5-Inhibitor (Eculizumab oder Ravulizumab) führt bei PNH-Patientinnen und Patienten zu einer nachhaltigen Kontrolle der IVH (10). Bei einem kleinen Anteil der PNH-Patientinnen und Patienten unter Blockade mit C5-Inhibitoren bestehen jedoch auch weiterhin klinisch relevante Symptome aufgrund einer residualen hämolytischen Anämie, basierend auf einer EVH (11). Es kommt zu einer vermehrten Ablagerung von C3-Fragmenten auf den Erythrozyten (10, 12). Die EVH manifestiert sich als anhaltende Anämie und Fatigue und kann dazu beitragen, dass weiterhin Erythrozyten-Transfusionen erforderlich sind (13). Da die EVH jedoch proximal auf C3-Ebene entsteht, kann sie durch Eculizumab und Ravulizumab, die das terminale Komplementsystem auf C5-Ebene inhibieren, nicht verhindert werden. Die Zusatztherapie Danicopan zu Eculizumab oder Ravulizumab führt zur langfristigen Kontrolle der EVH.

Derzeit ist der C3-Inhibitor Pegcetacoplan die einzige Therapieoption. Bei PNH-Patientinnen und Patienten, die Pegcetacoplan erhielten, wurden sehr schwere – teils lebensbedrohliche – Episoden von Durchbruchhämolysen beobachtet (siehe Abschnitt 3.2.2) (14).

Kontraindikation

Es bestehen Gegenanzeigen bei Überempfindlichkeit gegen Danicopan oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten Hilfsstoffe, bei Patientinnen und Patienten mit nicht abgeklungener Neisseria-meningitidis-Infektion zu Behandlungsbeginn und bei denen, die aktuell nicht gegen Neisseria meningitidis geimpft sind, es sei denn, sie erhalten bis 2 Wochen nach der Impfung eine prophylaktische Behandlung mit geeigneten Antibiotika (1). Es ist nicht davon auszugehen, dass Kontraindikationen im klinischen Alltag bezogen auf die Versorgungsanteile von Relevanz sein werden.

Therapieabbrüche

Für die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet bestehen keine Daten zu Therapieabbrüchen im klinischen Versorgungsalltag. In der Zulassungsstudie ALPHA von Danicopan als Zusatztherapie zu Ravulizumab oder Eculizumab gegenüber Placebo brachen innerhalb der randomisierten Behandlungsperiode lediglich 5,3 % der Patientinnen und Patienten unter Danicopan die Therapie aufgrund unerwünschter Ereignisse ab. Bei Betrachtung der gesamten Behandlungsdauer inkl. Long Term Extension kam es zu keinen weiteren Therapieabbrüchen unter Danicopan. Auf Basis dieser Ergebnisse wird eine niedrige Abbruchrate bei einer Behandlung mit Danicopan ohne relevante Auswirkungen auf den zu erwartenden Versorgungsanteil erwartet.

Patientenpräferenz

Die Entscheidung der Patientinnen und Patienten für eine Therapie mit Danicopan kann unter anderem von Komorbiditäten oder Patientenpräferenzen abhängig sein. Es wird aufgrund der Versorgungsrelevanz von Danicopan davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten der Behandlungsempfehlung der behandelnden Ärzte folgen.

Neuzulassungen

Der Einfluss von Neuzulassungen weiterer Therapien in der Zukunft in Bezug auf das Anwendungsgebiet von Danicopan, wie beispielsweise Iptacopan und Crovalimab, auf den erwartenden Versorgungsanteil lässt sich derzeit nicht abschätzen.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Eine Veränderung der zu erwartenden Versorgungsanteile durch die zuvor genannten Faktoren erscheint wahrscheinlich. Da das genaue Ausmaß des Einflusses der Faktoren auf die Versorgungsanteile auf Basis der vorliegenden Informationen jedoch nicht adäquat abgeschätzt werden kann, kann auch die sich daraus ergebende Änderung der Jahrestherapiekosten nicht angegeben werden.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die im Abschnitt 3.3 gemachten Angaben wurden im Wesentlichen den Fachinformationen des zu bewertenden Arzneimittels Danicopan sowie Ravulizumab und Eculizumab entnommen. Die angegebenen Kosten für die Therapie mit Danicopan wurden basierend auf den aktuellen Regelungen der Arzneimittelpreisverordnung und den gesetzlichen Rabattregelungen kalkuliert. Die Kosten für die Therapie mit Ravulizumab und Eculizumab wurden auf Basis der in der Lauer-Taxe (Stand: 01.04.2024) verfügbaren Daten berechnet.

Die Fachinformation zu Danicopan, die Zulassungsstudie ALPHA sowie relevante Leitlinien und Publikationen bilden die Basis der Beschreibung der Versorgungsanteile.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Alexion Europe SAS. Voydeya[®]: Fachinformation [online]. Stand: 04.2024. URL: <https://www.fachinfo.de/> [Zugriff: 21.05.2024]. 2024.
2. Alexion Europe SAS. Ultomiris: Fachinformation [online]. Stand: 07.2023. URL: <https://www.fachinfo.de/> [Zugriff: 17.04.2024]. 2023.
3. Alexion Europe SAS. Soliris 300mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 07.2023. URL: <https://www.fachinfo.de/> [Zugriff: 17.04.2024]. 2023.
4. Amgen Technology (Ireland) UC. BEKEMV[®] 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 02.2024. URL: <https://www.fachinfo.de/> [Zugriff: 17.04.2024]. 2024.
5. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Gesundheitszustand und -relevantes Verhalten. Körpermaße der Bevölkerung nach Altersgruppen 2021 (Endergebnisse) [online]. Stand: 27.03.2023. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html#104708> [Zugriff: 19.04.2024]. 2023.
6. LAUER-FISCHER GmbH. Lauer Taxe Online: Stand: 01.04.2024 [online]. URL: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx> [Zugriff: 11.04.2024]. 2024.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V). Nivolumab (Neues Anwendungsgebiet: Melanom (Stadium IIB oder IIC), adjuvante Therapie, ≥ 12 Jahre, Monotherapie) [online]. Stand: 21.03.2024. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10315/2024-03-21_AM-RL-XII_Nivolumab_D-982_TrG.pdf [Zugriff: 11.04.2024]. 2024.
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Ravulizumab (Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen). Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 1629 [online]. Stand: 08.09.2023. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6722/2023-06-15-Nutzenbewertung-IQWiG_Ravulizumab_D-952.pdf [Zugriff: 24.04.2024]. 2023.
9. Alexion. Berechnung der Jahrestherapiekosten. 2024.
10. 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. *Frontiers in immunology* 2019; 10: 1157.

11. 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.
12. Schubert, J., Bettelheim, P., Brümmendorf, T. H., Höchsmann, B., Panse, J. et al. Paroxymale 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-naechtliche-haemoglobinurie-pnh/@@guideline/html/index.html#litID0EVFAG> [Zugriff: 16.04.2024]. 2023.
13. Hillmen, P., Szer, J., Weitz, I., Röth, A., Höchsmann, B. et al. Pegcetacoplan versus eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. New England Journal of Medicine 2021; 384(11): 1028-1037.
14. Notaro, R., Luzzatto, L. Breakthrough hemolysis in PNH with proximal or terminal complement inhibition. New England Journal of Medicine 2022; 387(2): 160-166.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Aus der Fachinformation von Danicopan (Voydeya®) ergeben sich folgende Anforderungen für eine qualitätsgesicherte Anwendung (1):

Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

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

Versäumte Dosen

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

Absetzen der Behandlung

Aufgrund der Möglichkeit von Alanin-Aminotransferase (ALT)-Anstiegen nach dem Absetzen der Behandlung (siehe Abschnitt 4.4 in der Fachinformation) soll die Dosis über einen Zeitraum von 6 Tagen schrittweise wie folgt reduziert werden, bis die Behandlung vollständig beendet ist:

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

Besondere Patientengruppen

Ältere Patientinnen und Patienten

Bei älteren Patientinnen und Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich. Allerdings sind die Erfahrungen mit Danicopan bei Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahren begrenzt (siehe Abschnitt 5.1 in der Fachinformation).

Nierenfunktionsstörung

Bei Patientinnen und Patienten mit leichter (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [eGFR] ≥ 60 bis < 90 ml/min/1,73 m²) oder mäßiger (eGFR ≥ 30 bis < 60 ml/min/1,73 m²) Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patientinnen und Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) beträgt die empfohlene Anfangsdosis 100 mg dreimal täglich oral im Abstand von jeweils etwa 8 Stunden (± 2 Stunden). Die Dosis kann, je nach klinischem Ansprechen, nach mindestens 4 Wochen Behandlung auf 150 mg dreimal täglich erhöht werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2 in der Fachinformation).

Leberfunktionsstörung

Bei Patientinnen und Patienten mit leichter (Child-Pugh-Klasse A) bis mäßiger (Child-Pugh-Klasse B) Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 in der Fachinformation). Es wurden keine Studien bei Patientinnen und Patienten mit schwerer (Child-Pugh-Klasse C) Leberfunktionsstörung durchgeführt, daher wird Danicopan für diese Patientengruppe nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 in der Fachinformation).

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Orale Anwendung.

Die Tabletten sollen zu einer Mahlzeit (oder Zwischenmahlzeit) eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2 in der Fachinformation).

Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 in der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.
- Patientinnen und Patienten mit nicht abgeklungener *Neisseria-meningitidis*-Infektion zu Behandlungsbeginn (siehe Abschnitt 4.4 in der Fachinformation).
- Patientinnen und Patienten, die aktuell nicht gegen *Neisseria meningitidis* geimpft sind, es sei denn, sie erhalten bis 2 Wochen nach der Impfung eine prophylaktische Behandlung mit geeigneten Antibiotika (siehe Abschnitt 4.4 in der Fachinformation).

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemein

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

Schwerwiegende Infektionen

Meningokokken-Infektionen

Patientinnen und Patienten, die eine Therapie mit Komplement-Inhibitoren erhalten, können eine erhöhte Anfälligkeit für Meningokokken-Infektionen (*Neisseria meningitidis*) haben. Die Patientinnen und Patienten müssen vor der Einnahme der ersten Dosis Danicopan über einen aktuellen Meningokokken-Impfschutz verfügen, der den geltenden nationalen Impfempfehlungen entspricht.

Patientinnen und Patienten, die weniger als 2 Wochen nach einer Meningokokken-Impfung mit der Behandlung beginnen, müssen bis zu 2 Wochen nach der Impfung eine geeignete Antibiotikaphylaxe erhalten. Die Patientinnen und Patienten müssen gegen die Serogruppen A, C, Y und W135 geimpft sein, um einen Schutz gegen die häufigsten pathogenen Meningokokken-Serogruppen zu haben. Eine Impfung gegen die Serogruppe B, sofern verfügbar, wird ebenfalls empfohlen. Die offiziellen Empfehlungen zur indikationsgerechten Anwendung von Antibiotika sollten berücksichtigt werden.

Alle mit Danicopan behandelten Patientinnen und Patienten müssen auf frühe Anzeichen einer Meningokokken-Infektion und Sepsis überwacht und bei Infektionsverdacht sofort untersucht und mit geeigneten Antibiotika behandelt werden. Die Patientinnen und Patienten sollten über diese Anzeichen und Symptome informiert werden und sich sofort in ärztliche Behandlung begeben.

Andere schwerwiegende Infektionen

Bei Patientinnen und Patienten mit aktiven systemischen Infektionen ist Danicopan mit Vorsicht anzuwenden. Danicopan blockiert selektiv den alternativen Weg der Komplementaktivierung; daher können die Patientinnen und Patienten eine erhöhte Anfälligkeit für schwere Infektionen (außer *Neisseria meningitidis*) haben. Es wird empfohlen, dass die Patientinnen und Patienten vor der Anwendung von Danicopan als Zusatztherapie zu Ravulizumab oder Eculizumab eine Immunisierung nach den aktuellen Impfleitlinien erhalten.

Schwere Nierenfunktionsstörung

Patientinnen und Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung müssen während der Behandlung mit Danicopan nach einer Dosiserhöhung auf 150 mg dreimal täglich auf unerwünschte Ereignisse überwacht werden, da bei diesen Patientinnen und Patienten eine höhere Exposition zu erwarten ist.

Niedriges Körpergewicht

Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht < 60 kg müssen während der Behandlung mit Danicopan auf unerwünschte Ereignisse überwacht werden, da bei diesen Patientinnen und Patienten eine höhere Exposition zu erwarten ist.

Anstieg der Leberenzyme

In klinischen Studien wurden Anstiege der ALT-Werte beobachtet (siehe Abschnitt 4.8 in der Fachinformation). Es wird empfohlen, vor Behandlungsbeginn die Leberenzymwerte zu untersuchen. Nach Behandlungsbeginn wird eine routinemäßige laborchemische Überwachung gemäß PNH-Management empfohlen. Bei klinisch signifikanten Anstiegen oder bei symptomatischen Patientinnen und Patienten ist eine Unterbrechung oder ein Absetzen der Behandlung in Betracht zu ziehen. Danicopan wird für Patientinnen und Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2 in der Fachinformation).

Absetzen der Behandlung

Bei Dosen über 200 mg dreimal täglich traten bei gesunden Probandinnen und Probanden nach dem Absetzen der Behandlung ohne schrittweises Ausschleichen der Dosis ALT-Anstiege auf (siehe Abschnitt 4.9 in der Fachinformation). Bei Absetzen der Behandlung ist eine schrittweise Dosisreduktion über 6 Tage erforderlich (siehe Abschnitt 4.2 in der Fachinformation).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Lactose

Dieses Arzneimittel enthält Lactose-Monohydrat. Patientinnen und Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Filmtablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkungen von Danicopan auf andere Arzneimittel

P-gp-Substrate

Die gleichzeitige Gabe einer oralen Einzeldosis von 180 mg Fexofenadin, einem P-Glykoprotein (P-gp)-Substrat, mit einer dreimal täglich verabreichten Dosis von 150 mg Danicopan führte zu einem Anstieg der maximalen Plasmakonzentration (C_{max}) und der Area under the plasma concentration-time curve from time zero to time infinity (AUC_{0-inf}) von Fexofenadin um das 1,42-Fache bzw. 1,6-Fache.

Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass Danicopan ein leichter P-gp-Inhibitor ist. Bei der gleichzeitigen Anwendung von Arzneimitteln, die bekanntermaßen Substrate von P-gp sind (wie z. B. Dabigatran, Digoxin, Edoxaban, Fexofenadin, Tacrolimus), ist Vorsicht geboten.

BCRP-Substrate

Die gleichzeitige Gabe einer oralen Einzeldosis von 20 mg Rosuvastatin, einem Breast Cancer Resistance Protein (BCRP)-Substrat, mit einer dreimal täglich verabreichten Dosis von 200 mg Danicopan führte zu einem Anstieg der C_{\max} und $AUC_{0-\infty}$ von Rosuvastatin um das 3,29-Fache bzw. 2,25-Fache. Dieses Ergebnis legt nahe, dass Danicopan ein BCRP-Inhibitor ist. Bei der gleichzeitigen Anwendung von Arzneimitteln, die bekanntermaßen Substrate von BCRP sind (wie z. B. Rosuvastatin und Sulfasalazin), ist Vorsicht geboten.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Danicopan bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität bei therapeutisch relevanten Dosen (siehe Abschnitt 5.3 in der Fachinformation). Aus Vorsichtsgründen sollte die Anwendung von Danicopan während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit

Die zur Verfügung stehenden pharmakodynamischen/toxikologischen Daten aus tierexperimentellen Untersuchungen zeigten, dass Danicopan/Metabolite in die Muttermilch ausgeschieden wird (siehe Abschnitt 5.3 in der Fachinformation). Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Danicopan soll während der Stillzeit nicht angewendet werden und das Stillen soll erst 3 Tage nach dem Absetzen der Behandlung begonnen werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten über die Wirkung von Danicopan auf die Fertilität beim Menschen vor. Tierexperimentelle Studien haben potenzielle Wirkungen auf die Fertilität und die Fortpflanzungsleistung männlicher Tiere gezeigt (siehe Abschnitt 5.3 in der Fachinformation).

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Danicopan hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen sind Fieber (25,0 %), Kopfschmerzen (19,8 %), ein Anstieg der Leberenzyme (11,5 %) und Schmerzen in einer Extremität (11,5 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Tabelle 3-17 enthält Nebenwirkungen, die aus klinischen Studien mit Danicopan gemeldet wurden. Die Nebenwirkungen sind nach Systemorganklasse und bevorzugtem Begriff entsprechend ihrer Häufigkeit gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)-Konvention aufgelistet: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$) und gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

Tabelle 3-17: Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

MedDRA Systemorganklassen	Sehr häufig ($\geq 1/10$)	Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	
Gefäßerkrankungen		Hypertonie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Erbrechen
Leber- und Gallenerkrankungen	Leberenzym erhöht ^a	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Schmerzen in einer Extremität	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fieber	
a: Leberenzym erhöht umfasst die bevorzugten Begriffe Alanin-Aminotransferase erhöht, Leberfunktion anomal, Leberenzym erhöht und Transaminasen erhöht. MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities.		

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen**Anstieg der Leberenzyme**

Während der 12-wöchigen randomisierten Kontrollphase von Studie ALXN2040-PNH-301 wurden bei 14,0 % der Patientinnen und Patienten unter Danicopan Laborwertanomalien in Verbindung mit erhöhten ALT-Werten beobachtet. Bei den mit Danicopan behandelten Patientinnen und Patienten traten bei 8,8 % der Patientinnen und Patienten Erhöhungen der ALT-Werte $> 3 \times$ obere Normgrenze (Upper Limit of Normal, ULN) und $\leq 5 \times$ ULN auf, und bei 5,3 % der Patientinnen und Patienten $> 5 \times$ ULN und $\leq 10 \times$ ULN. Alle Patientinnen und Patienten waren asymptomatisch und alle Enzymanstiege waren nur von kurzer Dauer. Einige Anstiege traten im Zusammenhang mit einer Hämolyse auf.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

Überdosierung

Gesunde freiwillige Probandinnen und Probanden nahmen Einzeldosen von bis zu 1.200 mg und Mehrfachdosen von bis zu 800 mg zweimal täglich ein. Bei 2 Probandinnen und Probanden, die 14 Tage lang zweimal täglich 500 mg und 800 mg erhielten, traten nach Beendigung der Behandlung ohne schrittweises Ausschleichen der Dosis ALT-Anstiege auf. Alle abnormalen ALT-Befunde waren nur von kurzer Dauer, lieferten keine Anhaltspunkte für eine Leberfunktionsstörung und klangen spontan wieder ab.

Bei Überdosierung kann es zu Anstiegen der Aminotransferase und anderer Leberparameter kommen. Es werden allgemeine unterstützende Maßnahmen empfohlen. Es ist nicht bekannt, ob Danicopan durch Dialyse entfernt werden kann.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Folgende Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen wurden dem Anhang II B: Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch und dem Anhang II C: Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen des EPAR von Danicopan (Voydeya[®]) entnommen (2).

Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen

Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (European Union Reference Dates [EURD]-Liste) und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Informationen entstammen dem Anhang II D (Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels) des EPAR von Danicopan (Voydeya®) (2).

Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA);
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Im EU-Risk-Management-Plan (RMP) von Danicopan (Voydeya®) werden folgende Sicherheitsbedenken beschrieben (3):

Tabelle 3-18: Liste der wichtigen Risiken und fehlenden Information

Wichtige identifizierte Risiken	Keine
Wichtige potenzielle Risiken	Meningokokken-Infektion Schwerwiegende Infektionen Maligne und hämatologische Erkrankungen
Fehlende Information	Anwendung bei Schwangeren und während der Stillzeit Anwendung bei Patientinnen und Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung Langzeitsicherheit

Für die ermittelten Sicherheitsbedenken bei der Anwendung von Danicopan (Voydeya®) sind Maßnahmen zur Risikominimierung im RMP und Kennzeichnung in den entsprechenden Abschnitten der Fachinformation vorgesehen, die in der Tabelle 3-19 zusammengefasst sind:

Tabelle 3-19: Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Meningokokken-Infektion	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitte 4.3 und 4.4 der Fachinformation • Abschnitte 2 und 4 der Gebrauchsinformation • Anzeichen und Symptome einer Meningokokken-Infektion und die erforderlichen Schritte (sollte einer dieser Fälle eintreten) sind in Abschnitt 4.4 der Fachinformation und Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation enthalten. • Notwendigkeit einer Impfung (einschließlich der Notwendigkeit einer Antibiotikaphylaxe bis zu 2 Wochen nach der Impfung) ist in Abschnitt 4.4 der Fachinformation und Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation enthalten. • Unterliegt einer eingeschränkten ärztlichen Verschreibung. 	Routine Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über Meldungen von unerwünschten Ereignissen und Erkennung von Signalen hinausgehen: Follow-up-Fragebogen zur Erfassung spezifischer unerwünschter Reaktionen Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: ALX-PNH-502 (final CSR: Q3 2031)

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Schwerwiegende Infektionen	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.4 der Fachinformation • Abschnitte 2 und 4 der Gebrauchsinformation • Unterliegt einer eingeschränkten ärztlichen Verschreibung. 	Routine Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über Meldungen von unerwünschten Ereignissen und Erkennung von Signalen hinausgehen: Keine Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: ALX-PNH-502 (final CSR: Q3 2031)
Maligne und hämatologische Erkrankungen	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> • Unterliegt einer eingeschränkten ärztlichen Verschreibung. 	Routine Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über Meldungen von unerwünschten Ereignissen und Erkennung von Signalen hinausgehen: Keine Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: ALX-PNH-502 (final CSR: Q3 2031)
Anwendung bei Schwangeren und während der Stillzeit	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitte 4.6 und 5.3 der Fachinformation • Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation • Empfehlung zur Anwendung einer Empfängnisverhütung während der Behandlung und bis zu 3 Tage nach dem Absetzen der Behandlung ist in Abschnitt 4.6 der Fachinformation und in Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation enthalten. • Unterliegt einer eingeschränkten ärztlichen Verschreibung. 	Routine Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über Meldungen von unerwünschten Ereignissen und Erkennung von Signalen hinausgehen: Follow-up-Fragebogen zur Erfassung spezifischer unerwünschter Reaktionen Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: ALX-PNH-502 (final CSR: Q3 2031)
Anwendung bei Patientinnen und Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.2 der Fachinformation • Unterliegt einer eingeschränkten ärztlichen Verschreibung. 	Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: ALX-PNH-502 (final CSR: Q3 2031)
Langzeitsicherheit	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> • Unterliegt einer eingeschränkten ärztlichen Verschreibung. 	Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: ALX-PNH-502 (final CSR: Q3 2031) ALXN2040-PNH-301 (final CSR: Q1 2026) ALXN2040-PNH-303 (final CSR: Q1 2029)
CSR: Klinischer Studienbericht (Clinical Study Report).		

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben für Abschnitte 3.4.1, 3.4.2, 3.4.3 und 3.4.4 wurden der Fach- und Produktinformation und dem RMP von Danicopan (Voydeya[®]) entnommen.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Alexion Europe SAS. Voydeya[®]: Fachinformation [online]. Stand: 04.2024. URL: <https://www.fachinfo.de/> [Zugriff: 21.05.2024]. 2024.

2. Alexion Europe SAS. EPAR Produktinformation. Voydeya [online]. Stand: 05.2024. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/voydeya> [Zugriff: 21.05.2024]. 2024.

3. Alexion. EUROPEAN UNION RISK MANAGEMENT PLAN (EU RMP) for VOYDEYA (danicopan). Version 1.0. Stand: 05.2024. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/voydeya> [Zugriff: 21.05.2024]. 2024.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-20 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-20: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1.	Immunisierung gegen Meningokokken nach den aktuellen Impfleitlinien	„Die Patienten müssen vor der Einnahme der ersten Dosis Danicopan über einen aktuellen Meningokokken-Impfschutz verfügen, der den geltenden nationalen Impfempfehlungen entspricht. [...] Die Patienten müssen gegen die Serogruppen A, C, Y und W135 geimpft sein, um einen Schutz gegen die häufigsten pathogenen Meningokokken-Serogruppen zu haben.“ (Seite 1, Abschnitt 4.4, Schwerwiegende Infektionen, Meningokokken-Infektionen)	ja
2.	Antibiotikaphylaxe	„Patienten, die weniger als 2 Wochen nach einer Meningokokken-Impfung mit der Behandlung beginnen, müssen bis zu 2 Wochen nach der Impfung eine geeignete Antibiotikaphylaxe erhalten.“ (Seite 1, Abschnitt 4.4, Schwerwiegende Infektionen)	ja

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Der aktuelle Stand der Fachinformation zu Danicopan ist der April 2024 (1).

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-20, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-20 bei.

Nicht zutreffend.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Verwendete EBM-Version: 2. Quartal 2024 vom 03.04.2024 (2)

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. Alexion Europe SAS. Voydeya®: Fachinformation [online]. Stand: 04.2024. URL: <https://www.fachinfo.de/> [Zugriff: 21.05.2024]. 2024.

2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 2. Quartal 2024 [online]. Stand: 03.04.2024. URL: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_2._Quartal_2024.pdf [Zugriff: 11.04.2024]. 2024.