

Iptacopan (paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie)

Bewertung gemäß § 35a SGB V

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The text 'EINSCHÄTZUNG DER PATIENTENZAHLEN' is centered in white on a dark blue segment.

EINSCHÄTZUNG DER PATIENTENZAHLEN

Projekt: G23-26

Version: 1.1

Stand: 29.08.2024

IQWiG-Berichte – Nr. 1838

DOI: 10.60584/G23-26_V1.1

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Iptacopan (paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie) – Bewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

10.10.2023

Interne Projektnummer

G23-26

DOI-URL

https://doi.org/10.60584/G23-26_V1.1

Anschrift des Herausgebers

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Iptacopan (paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie); Bewertung gemäß § 35a SGB V; Einschätzung der Patientenzahlen [online]. 2024 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: https://doi.org/10.60584/G23-26_V1.1.

Schlagwörter

Hämoglobinurie – Paroxysmale, Epidemiologie, Krankenversicherung

Keywords

Hemoglobinuria – Paroxysmal, Epidemiology, Insurance – Health

Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Tatjana Hermanns
- Sarah Mostardt
- Kathrin Wohlföhner
- Pamela Wronski

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abbildungsverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis.....	vii
1 Hintergrund.....	1
1.1 Änderungen im Vergleich zu Version 1.0	1
2 Fragestellung.....	2
3 Projektverlauf.....	3
4 Methoden	4
4.1 Projektvorbereitung	4
4.2 Kriterien für die Informationsbeschaffung	4
4.3 Informationsbeschaffung.....	4
4.3.1 Orientierende Recherche	4
4.3.2 Selektion relevanter Dokumente aus der Informationsbeschaffung.....	5
4.4 Extraktion der benötigten epidemiologischen Angaben	5
4.5 Einschätzung der Patientenzahlen	5
5 Ergebnisse	6
5.1 Angaben zu den epidemiologischen Kriterien.....	6
5.2 Schätzung der Patientenzahlen.....	6
6 Diskussion und Zusammenfassung.....	11
6.1 Annahmen und Limitationen	11
6.2 Zusammenfassung der geschätzten Patientenzahlen.....	13
7 Literatur	14
Anhang A Dokumentation der Informationsbeschaffung	16
Anhang B Suchstrategien	17

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Quellen	4
Tabelle 2: Quellen zu den epidemiologischen Kriterien auf Grundlage der orientierenden Recherche	6
Tabelle 3: Dokumentation der Informationsbeschaffung.....	16

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Schätzung der Patientenzahlen auf Grundlage der einbezogenen epidemiologischen Kriterien.....	7

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AbD	anwendungsbegleitende Datenerhebung
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GPI	Glycosylphosphatidylinositol
GSAV	Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung
HDA	High Disease Activity (hohe Krankheitsaktivität)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LDH	Lactatdehydrogenase
PNH	paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA

1 Hintergrund

Mit dem Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung (GSAV) wurde 2019 die anwendungsbegleitende Datenerhebung (AbD) im Kontext der frühen Nutzenbewertung von Arzneimitteln (§ 35a SGB V) ergänzt [1]. AbDs können demnach vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) für Arzneimittel für seltene Leiden (Orphan Drugs) sowie für Arzneimittel mit bedingter Zulassung oder Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen beauftragt werden. Ziel einer AbD ist es, die Evidenzgrundlage für die Bewertung des Zusatznutzens zu verbessern [2].

Bei der Beurteilung, ob eine AbD bei bestimmten Arzneimitteln durchgeführt wird, wird vom G-BA auch die Realisierbarkeit und Angemessenheit einer Datenerhebung geprüft (5. Kapitel § 54 Absatz 2 Nummer 3 der Verfahrensordnung des G-BA [VerfO] [2]). In diesem Kontext kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit einer Einschätzung der Patientenzahlen im zu beratenden Anwendungsgebiet beauftragt werden.

1.1 Änderungen im Vergleich zu Version 1.0

Die vorliegende Version 1.1 vom 29.08.2024 ersetzt Version 1.0 der Einschätzung der Patientenzahlen vom 31.10.2023. Folgende Änderung ist in Version 1.1 im Vergleich zu Version 1.0 enthalten:

In Anhang B wurde die Darstellung der Suchstrategie für die orientierende Recherche in PubMed korrigiert.

Die Änderungen haben keine Auswirkungen auf das Fazit der geschätzten Patientenzahlen.

2 Fragestellung

Das Ziel dieses Projekts ist eine Einschätzung der Patientenzahlen zu Iptacopan durchzuführen. Folgendes Anwendungsgebiet wurde im Auftrag spezifiziert:

- therapienaive Erwachsene mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH)

Hierbei soll bestimmt werden, ob die Patientenzahl im vorliegenden Anwendungsgebiet mindestens 100 Patientinnen und Patienten in Deutschland umfasst.

3 Projektverlauf

Im Rahmen der Vorbereitung der Beratung zur Beurteilung der Erforderlichkeit einer AbD (Kandidatenauswahl) hat der G-BA das IQWiG mit einer Einschätzung der Patientenzahlen des im Auftragschreiben spezifizierten Anwendungsgebietes beauftragt.

Der vorliegende Bericht wurde auf Basis einer internen Projektskizze erstellt und an den G-BA übermittelt. Bei Entscheidung über die Einleitung eines Verfahrens zur Forderung einer AbD und von Auswertungen nach § 35a Absatz 3b SGB V wird dieser Bericht mit dem Beschluss des G-BA auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

4 Methoden

4.1 Projektvorbereitung

Auf Grundlage des im Auftrag benannten Anwendungsgebiets wurden die zur Einschätzung der Patientenzahlen erforderlichen epidemiologischen Kriterien abgeleitet (siehe Kapitel 5).

4.2 Kriterien für die Informationsbeschaffung

In der folgenden Tabelle 1 sind die Kriterien aufgelistet, die Publikationen erfüllen mussten, um in die Herleitung eingeschlossen zu werden.

Tabelle 1: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Quellen

Einschlusskriterien	
E1	Daten zu Prävalenz, Inzidenz und Mortalität sowie zu spezifischen epidemiologischen Kriterien von Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet von Iptacopan
E2	Bevorzugt werden Auswertungen von Registern mit epidemiologischen Angaben, Leitlinien, Health-Technology-Assessment(HTA)-Berichte, systematische Übersichten von Beobachtungsstudien oder Overviews of Reviews berücksichtigt. Für den Fall, dass die Evidenz zu einem Thema zu wenig umfangreich oder von ungenügender Qualität ist, erfolgt ein schrittweiser Einschluss von Einzelstudien und nicht primär epidemiologischen Studien (z. B. Primärstudien von Beobachtungsstudien oder klinischen Studien).
E3	Patientenangaben beziehen sich primär auf Deutschland

Für den Fall, dass die Evidenz zu einem Thema zu umfangreich ist oder es zu einem Thema mehrere inhaltlich redundante Quellen gibt, wurden die heranzuziehenden Quellen vorrangig nach Aktualität (Publikationsdatum) bzw. nach Qualität ausgewählt sowie nach Versorgungsrelevanz. Unter Versorgungsrelevanz wird die Bedeutung von Therapieoptionen in der Gesundheitsversorgung in Deutschland verstanden. Waren keine suffizienten Angaben für Deutschland verfügbar, wurden auch Angaben mit Bezug auf andere europäische oder außereuropäische Länder berücksichtigt.

4.3 Informationsbeschaffung

4.3.1 Orientierende Recherche

Zur Identifizierung epidemiologischer Angaben wurde eine orientierende Recherche in den unten genannten Informationsquellen durchgeführt:

- offizielle Quellen (z. B. Orphanet, Datensammlungen des Robert Koch-Instituts oder des Statistischen Bundesamtes)
- G-BA-Website und IQWiG-Website
- klinische Informationssysteme

- Leitliniendatenbanken sowie ggf. bei fachübergreifenden und fachspezifischen Leitlinienanbietern
- bibliografische Datenbanken, wie z. B. MEDLINE
- Sichten von Referenzlisten
- gezielte Websuche
- Anfrage bei Registern um Informationen zu epidemiologischen Kriterien zu erhalten

Es handelt sich dabei um ein iteratives Vorgehen. Die Suche wurde beendet, sobald ausreichend aussagekräftige Informationen vorlagen.

4.3.2 Selektion relevanter Dokumente aus der Informationsbeschaffung

Die Rechercheergebnisse wurden von 1 Person gesichtet und die identifizierten Dokumente auf ihre Relevanz geprüft. Der gesamte Prozess wurde anschließend von einer 2. Person überprüft. Sofern in einem der genannten Selektionsschritte Diskrepanzen auftraten, wurden diese jeweils durch Diskussion zwischen den beiden aufgelöst.

4.4 Extraktion der benötigten epidemiologischen Angaben

Den als relevant beurteilten Quellen wurden die epidemiologischen Angaben zu den relevanten Kriterien entnommen (z. B. Prävalenz und Schweregrad einer Erkrankung). Variierende Angaben zu einzelnen Kriterien wurden dabei in Form von Spannen (minimale Angabe; maximale Angabe) berücksichtigt, um die Unsicherheit epidemiologischer Angaben zu berücksichtigen.

4.5 Einschätzung der Patientenzahlen

Auf Grundlage der recherchierten Angaben zu epidemiologischen Kriterien des Anwendungsgebietes wurde eine Spanne aus minimaler und maximaler Anzahl der Patientinnen und Patienten berechnet. Dies ermöglicht schließlich eine Einschätzung dazu, ob die Patientenzahlen für die beauftragte Fragestellung unter- oder oberhalb der im Auftrag benannten Schwelle liegen. Bei der Berechnung der Patientenzahlen wurden Kriterien des Anwendungsgebiets nur so weit einbezogen, wie es für die Einschätzung zur Unter- bzw. Überschreitung der Schwelle erforderlich war. Die berichteten Patientenzahlen können somit gegebenenfalls von den Patientenzahlen abweichen, die sich bei vollständiger Berücksichtigung aller relevanten Kriterien des Anwendungsgebiets ergeben würden. Ergänzend werden wesentliche zugrunde liegende Annahmen und Limitationen zur Einschätzung der Patientenzahlen dargelegt.

5 Ergebnisse

Eine Übersicht zu verwendeten Informationsquellen findet sich in Anhang A.

5.1 Angaben zu den epidemiologischen Kriterien

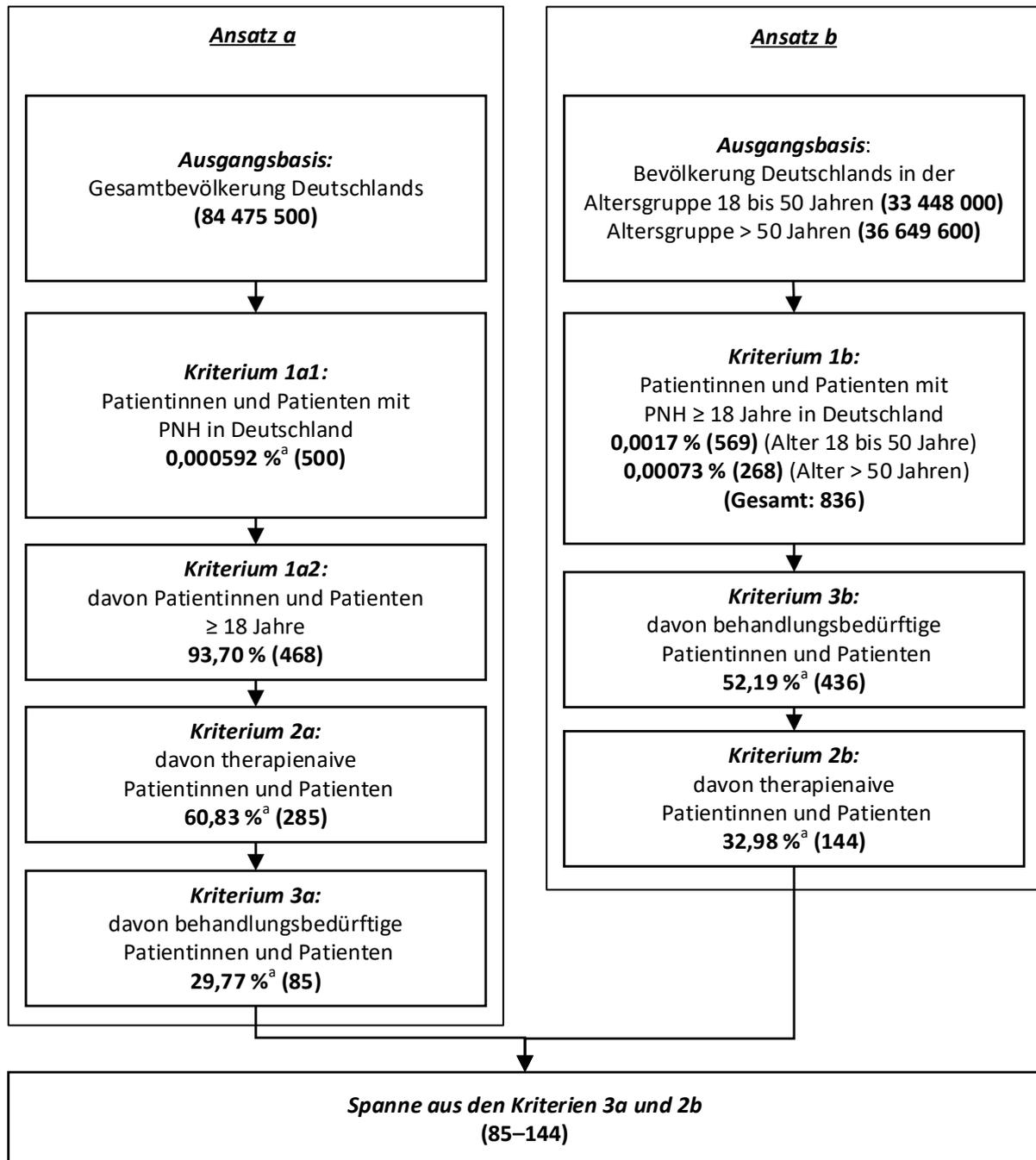
Zur Einschätzung der Patientenzahlen im Rahmen der vorliegenden Fragestellung (siehe Kapitel 2) wurden Angaben zu folgenden epidemiologischen Kriterien recherchiert und auf Grundlage der orientierenden Recherche, die zur Einschätzung der Patientenzahlen herangezogenen Quellen gefunden. Diese werden nachfolgend in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Quellen zu den epidemiologischen Kriterien auf Grundlage der orientierenden Recherche

Kriterium	Quelle
1) PNH im Alter von ≥ 18 Jahre in Deutschland	Dossier (Modul 3 A) zum Nutzenbewertungsverfahren zu Ravulizumab bei Erwachsenen [3]; Statistisches Bundesamt [4]; Hansen et al. (2020) [5]
2) Therapienaivität	Terriou et al. (2023) [6]; Dossier (Modul 3 A) zum Nutzenbewertungsverfahren zu Ravulizumab bei Erwachsenen [3]
3) Behandlungsbedürftigkeit	Terriou et al. (2023) [6]; Dossier (Modul 3 A) zum Nutzenbewertungsverfahren zu Ravulizumab bei Erwachsenen [3]
PNH: paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie	

5.2 Schätzung der Patientenzahlen

Eine Übersicht zum Vorgehen zur Einschätzung der Patientenzahlen auf Grundlage der einbezogenen epidemiologischen Kriterien ist nachfolgend der Abbildung 1 zu entnehmen und wird anschließend näher beschrieben.



Angabe der Anzahl der Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern
a. Für die Darstellung wurden die Anteilswerte gerundet. Für die Berechnung wurden ungerundete Anteilswerte verwendet.

PNH: paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie

Abbildung 1: Schätzung der Patientenzahlen auf Grundlage der einbezogenen epidemiologischen Kriterien

Bei der Schätzung der Patientenzahlen werden aufgrund der heterogenen Datenlage 2 Ansätze (a und b) dargestellt. Da den beiden Ansätzen unterschiedliche methodische Herangehensweisen zugrunde liegen, werden die Angaben getrennt für die jeweiligen

Kriterien betrachtet und für die Berechnung einer Unter- bzw. Obergrenze einer Spanne verwendet.

Die Schätzung der Patientenzahlen zu den Kriterien 1a1, 1a2, 2b und 3b basiert auf Angaben aus dem Dossier (Modul 3 A) [3] zum Nutzenbewertungsverfahren Ravulizumab im Anwendungsgebiet PNH bei Erwachsenen im Jahr 2019. Diese Angaben stammen aus einer deutschen Teilpopulation des internationalen PNH-Registers zum Stand Januar 2019. Da die Analysen des Registers nicht publiziert wurden, konnten für die hier dargestellte Schätzung ausschließlich Angaben aus Modul 3 A und der entsprechenden Bewertung herangezogen werden.

Das PNH-Register enthält Angaben zu Kindern und Erwachsenen aus 17 Ländern (Stand: September 2022), die eine PNH-Diagnose und / oder einen detektierbaren PNH-Zellklon¹ von $\geq 0,01$ % aufweisen und die u. a. mit Eculizumab und Ravulizumab behandelt wurden [3,7]. Zum Stand Januar 2019 umfasste das Register 4682 Patientinnen und Patienten mit PNH. Die deutsche Teilpopulation enthielt zu diesem Zeitpunkt 492 Patientinnen und Patienten [3].

Ansatz a

Zu 1a1: Patientinnen und Patienten mit PNH in Deutschland

Ausgehend von der Anzahl der deutschen Teilpopulation im PNH-Register (n = 492 Patientinnen und Patienten) [3] ergibt sich hochgerechnet auf die Gesamtbevölkerung Deutschlands im Jahr 2019 (83 166 711 Personen [8]) eine Prävalenzrate von rund 0,000592 %. Angewendet auf die Gesamtbevölkerung Deutschlands gemäß der Bevölkerungsvorausberechnung (Variante G2-L2-W2; Stichtag 31.12.2023) [4] in Höhe von 84 475 500 Einwohnern, ergibt dies eine Anzahl von 500 Patientinnen und Patienten mit PNH in Deutschland im Jahr 2023.

Zu 1a2: Patientinnen und Patienten ≥ 18 Jahre

Um die Anzahl der erwachsenen Patientinnen und Patienten mit PNH zu ermitteln, wird anhand des in Modul 3 A zu Ravulizumab aus dem Jahr 2019 ausgewiesenen Anteils von 6,3 % der < 18-Jährigen [3], basierend auf der deutschen Teilpopulation des PNH-Registers, von der in Kriterium 1a1 geschätzten Patientenpopulation abgezogen. Hieraus ergibt sich eine Anzahl von 468 Patientinnen und Patienten im Alter ≥ 18 Jahre. Dieser Anteil wurde in Modul 3 A anhand des Alters der Patientinnen und Patienten bei Krankheitsbeginn ermittelt und wie folgt operationalisiert: Zeitpunkt, zu dem erstmals ein assoziiertes Symptom berichtet, erstmals ein PNH-Klon detektiert oder die Erstdiagnose PNH gestellt wurde, je nachdem, welches der Ereignisse am frühesten eintrat [3].

¹ Der PNH-Klon ist definiert als eine Glycosylphosphatidylinositol(GPI)-defiziente Population von Granulozyten und / oder Erythrozyten [3].

Zu 2a: therapienaive Patientinnen und Patienten

Für den Anteilswert der therapienaiven Patientinnen und Patienten wird eine retrospektive Analyse von Terriou et al. (2023) basierend auf Daten aus dem PNH-Register herangezogen [6]. Diese war beschränkt auf Patientinnen und Patienten mit vollständigen Angaben, die zwischen dem 16. März 2007 und dem 14. Februar 2022 in das PNH-Register eingeschlossen waren und nicht mit einem anderen Komplementinhibitor als Eculizumab vorbehandelt waren. Von den 4118 Patientinnen und Patienten, die diese Kriterien erfüllten, wurden rund 60,83 % (n = 2505) zu Beginn der Analyse niemals mit Eculizumab behandelt. Bezogen auf die ermittelte Anzahl der Patientinnen und Patienten ≥ 18 Jahre aus Kriterium 1a2 (n = 468) ergibt dies eine Anzahl von 285 therapienaiven Patientinnen und Patienten.

Zu 3a: behandlungsbedürftige Patientinnen und Patienten

Aus der Registeranalyse von Terriou et al. (2023) [6] geht weiter hervor, dass von den zu Kriterium 2a ermittelten Patientinnen und Patienten bei einem Anteil von rund 29,77 % der Patientinnen und Patienten mit verfügbaren Daten zur Krankheitschwere (n = 1965) eine hohe Krankheitsaktivität (High Disease Activity [HDA]) vorlag. Diese war definiert als Lactatdehydrogenase(LDH)-Verhältnis $\geq 1,5$ -fach der Obergrenze des Normalbereichs und mindestens 1 der folgenden Krankheitsanzeichen: Vorgeschichte einer schweren vaskulären Komplikation (einschließlich thromboembolischen Ereignissen), Anämie (Hämoglobin < 10 g/dL) oder ärztlich dokumentiert abdominale Schmerzen, Dyspnoe, Dysphagie, Fatigue, Hämoglobinurie oder erektile Dysfunktion (bei Männern) zu einem beliebigen Zeitpunkt vor oder bei Studienbeginn. Dieser Anteil wurde mit der ermittelten Patientenzahl zu Kriterium 2a multipliziert und ergibt eine Anzahl von 85 Patientinnen und Patienten für Kriterium 3a.

Ansatz b

Zu 1b: Patientinnen und Patienten mit PNH ≥ 18 Jahre in Deutschland

Für die Ermittlung der Patientinnen und Patienten mit PNH ≥ 18 Jahre wurde auf eine Studie von Hansen et al. (2020) [5] zurückgegriffen. In dieser Studie wurde u. a. die Prävalenz der PNH auf Basis von 116 PNH-Patientinnen und -Patienten in Dänemark im Zeitraum der Jahre 1980 bis 2015 geschätzt. Hierfür wurden auf Personenebene verknüpfte Daten des dänischen nationalen Patientenregisters und des „Danish Civil Registration Systems“ verwendet. Letztere Datenquelle umfasst demografische Angaben, während das Patientenregister Versorgungsdaten aus allen Krankenhäusern in Dänemark enthält. Für das Jahr 2015 wurden der Publikation für die Altersgruppen der 20- bis 50-Jährigen und der > 50 -Jährigen jeweils Prävalenzen von 1,7 pro 100 000 Personen (entspricht 0,0017%) und 0,73 pro 100 000 Personen (entspricht 0,00073 %) entnommen. Diese wurden auf die Bevölkerung Deutschlands in den jeweiligen Altersgruppen (n = 33 448 000 für die Altersgruppe 18 bis 50 Jahre; n = 36 649 600 für die Altersgruppe > 50 Jahren) gemäß der Bevölkerungsvorausberechnung (Variante G2-L2-W2; Stichtag 31.12.2023) [4] angewendet.

Daraus ergibt sich in Summe eine Anzahl von 836 Patientinnen und Patienten mit PNH \geq 18 Jahre.

Zu 3b: behandlungsbedürftige Patientinnen und Patienten

Der Anteil der behandlungsbedürftigen Patientinnen und Patienten wurde anhand der Angaben in Modul 3 A [3] zum Nutzenbewertungsverfahren Ravulizumab im Anwendungsgebiet PNH bei Erwachsenen zur deutschen Teilpopulation im PNH-Register mit vollständigem Datensatz hinsichtlich des Behandlungsstatus und der Krankheitsaktivität (n = 366 Patientinnen und Patienten) ermittelt. Von diesen lag bei rund 52,19 % (n = 191 Patientinnen und Patienten) eine HDA, definiert als der Nachweis einer signifikanten Hämolyse (LDH \geq 1,5-fach der Obergrenze des Normalbereichs) innerhalb von 6 Monaten nach Baseline sowie dem Vorliegen von mindestens 1 der folgenden häufig berichteten Krankheitsanzeichen: Vorgeschichte einer schweren vaskulären Komplikation (einschließlich Thrombose), Anämie (Hämoglobin $<$ 10 g/L) oder abdominelle Schmerzen, Dyspnoe, Dysphagie, Fatigue, Hämoglobinurie, und / oder erektile Dysfunktion in der Vorgeschichte, vor.

Durch Übertragen des Anteilswertes auf die ermittelte Patientenzahl zu Kriterium 1b ergibt sich eine Anzahl von 436 behandlungsbedürftigen Patientinnen und Patienten.

Zu 2b: therapienaive Patientinnen und Patienten

Des Weiteren lässt sich ausgehend von der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit HDA in der deutschen Teilpopulation des PNH-Registers (n = 191 Patientinnen und Patienten) und der Anzahl der Patientinnen und Patienten, die noch nie mit Eculizumab behandelt wurden (n = 63) [3], ein Anteilswert von rund 32,98 % berechnen. Durch Multiplikation dieses Anteilswertes mit der in Kriterium 3b ermittelten Patientenzahl ergibt sich eine Anzahl von 144 therapienaiven Patientinnen und Patienten.

6 Diskussion und Zusammenfassung

6.1 Annahmen und Limitationen

Die berichteten Patientenzahlen beruhen insbesondere aufgrund des begrenzten Zeitrahmens ausschließlich auf einer orientierenden Recherche. Somit können epidemiologische Angaben sowie gegebenenfalls die geschätzten Patientenzahlen von den Angaben bzw. Patientenzahlen abweichen, die sich bei einer systematischen Recherche ergeben würden.

Aufgrund der eingeschränkten epidemiologischen Datenlage sowie dem seltenen Vorkommen der PNH und der daraus resultierenden hohen Unsicherheit, wurde bei der Schätzung der Patientenzahlen generell konservativ vorgegangen. So wurde beispielsweise, sofern mehrere Anteilswerte für ein Kriterium vorlagen, die möglichst niedrigere Schätzung herangezogen.

Des Weiteren mussten bestimmte Annahmen für die Einschätzung der Patientenzahlen getroffen werden. Diese werden im Folgenden erläutert.

Erläuterung zum Vorgehen anhand von 2 Ansätzen

Bei der Schätzung der Patientenzahlen wurden 2 Ansätze (a und b) gewählt. Bezüglich der Prävalenz der PNH bei Erwachsenen ist anzumerken, dass diese in den verwendeten Quellen bezüglich der Altersgruppen unterschiedlich ausgewiesen wird und daher rechnerisch anders berücksichtigt wurde. Während in Ansatz a Angaben zu einer altersübergreifenden Prävalenz und einem Anteilswert der pädiatrischen Patientinnen und Patienten vorlagen, konnten in Ansatz b altersgruppenspezifische Angaben zur Prävalenz herangezogen werden.

Des Weiteren beziehen sich die herangezogenen Anteilswerte jeweils für behandlungsbedürftige bzw. therapienaive Patientinnen und Patienten in den beiden Ansätzen auf unterschiedliche Populationen und sind daher nicht unmittelbar miteinander vergleichbar. So bezieht sich beispielsweise der Anteilswert der therapienaiven Patientinnen und Patienten in Ansatz a auf Patientinnen und Patienten mit PNH (sowohl behandlungsbedürftig als auch nicht behandlungsbedürftig), während der Anteilswert in Ansatz b in einer Population von ausschließlich behandlungsbedürftigen Patientinnen und Patienten ermittelt wurde. Hierdurch lässt sich auch erklären, warum der Anteilswert bei Ansatz b (rund 33,0 %) deutlich kleiner ist als bei Ansatz a (rund 60,8 %).

Zu den Kriterien 1a und 1b: PNH im Alter von ≥ 18 Jahre in Deutschland

Für dieses Kriterium wurden mehrere – größtenteils internationale – Quellen identifiziert, die eine Prävalenz von 0,5 bis 13 pro 1 Million Personen [3,5,9,10] umfassen.

Für Ansatz a wurde mit der Prävalenz (5,92 pro 1 Millionen Personen) ein Anteilswert herangezogen, der sich auf die deutsche Teilpopulation des PNH-Registers bezieht und von

dem gleichzeitig angenommen wird, dass er eine Unterschätzung der Prävalenz darstellt. Denn in Modul 3 A zum Nutzenbewertungsverfahren von Ravulizumab im Jahr 2019 [3] wird darauf hingewiesen, dass nicht alle Patientinnen und Patienten in Deutschland im PNH-Register erfasst werden. Des Weiteren wird in der aktuellen Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO) darauf hingewiesen, dass davon auszugehen sei, dass die PNH aufgrund ihrer klinischen Heterogenität unterdiagnostiziert sei [11]. Insgesamt wird daher angenommen, dass die in Ansatz a herangezogene Prävalenz eine bestmögliche Annäherung an eine Mindestanzahl an Patientinnen und Patienten mit PNH in Deutschland vor dem Hintergrund der eingeschränkten epidemiologischen Datenlage darstellt.

Da davon ausgegangen wird, dass es sich bei der Prävalenz aus Ansatz a um eine Unterschätzung handelt, wurde aus der Studie von Hansen et al. in Ansatz b eine höherliegende Schätzung für die Prävalenz (1,7 pro 100 000 Personen für die Altersgruppe ≥ 18 Jahre bis 50 Jahre); 0,73 pro 100 000 Personen für die Altersgruppe > 50 Jahre) [5] verwendet, die eine Vollerhebung darstellt.

Die herangezogene Prävalenz basiert u. a. auf Versorgungsdaten. Dies könnte dazu geführt haben, dass vornehmlich behandlungsbedürftige Patientinnen und Patienten erfasst wurden.

Bei Ansatz b liegt der Anzahl der Patientinnen und Patienten im Alter von ≥ 18 Jahren bis 50 Jahren eine Prävalenz der PNH zugrunde, die sich auf die Altersgruppe der ≥ 20 -Jährigen bis 50-Jährigen (0,0017 %) bezieht. Es wurde vereinfachend angenommen, dass die Prävalenz in diesen Altersgruppen identisch ist.

Zu den Kriterien 2a und 2b: Therapienaivität

Als therapienaiv wurden in der vorliegenden Schätzung Patientinnen und Patienten definiert, die bisher keine Therapie mit C5-Komplementinhibitoren erhalten haben. Dies ist darin begründet, dass gemäß der aktuellen Leitlinie der DGHO [11] die Behandlung der hämolytischen symptomatischen PNH ausschließlich anhand von C5-Komplementinhibitoren in Kombination mit einer supportiven Therapie empfohlen wird.

Darüber hinaus ist anzumerken, dass in den Analysen des PNH-Registers [3,6] nur mit Eculizumab behandelte Patientinnen und Patienten berücksichtigt wurden. Seit dem Jahr 2019 ist mit Ravulizumab [12] jedoch ein weiterer Komplementinhibitor zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit PNH zugelassen.

Zu den Kriterien 3a und 3b: Behandlungsbedürftigkeit

Eine Behandlungsbedürftigkeit von Patientinnen und Patienten wurde für die berechneten Anteilswerte über das Vorliegen einer HDA operationalisiert (siehe in Abschnitt 5.2 zu den

Kriterien 3a und 3b). Es ist unklar, ob alle Patientinnen und Patienten des vorliegenden Anwendungsgebietes (siehe Kapitel 2) damit erfasst wurden.

Kriterium 3b

Die Übertragung des Anteilswertes zu Kriterium 3b (Behandlungsbedürftigkeit) auf die Anzahl zu Kriterium 1b (Prävalenz) kann zu einer Unterschätzung der Patientenzahl geführt haben, wenn dieser Anzahl tendenziell bereits behandlungsbedürftige Patientinnen und Patienten zugrunde liegen.

Annahme einer konstanten Entwicklung der Prävalenz

Die Prävalenz aus Ansatz a bezieht sich auf einen Zeitpunkt im Jahr 2019 [3], die Prävalenz aus Ansatz b auf das Jahr 2015. Für die vorliegende Schätzung der Patientenzahlen wurde vereinfachend eine konstante Entwicklung der Prävalenz angenommen. In der Vergangenheit wurde jedoch eine Zunahme der Prävalenz beobachtet [5,13]. Als Gründe werden u. a. ein verbessertes Überleben durch neue Behandlungsoptionen und ein höheres Bewusstsein für die Erkrankung genannt [5,13].

Übertragbarkeit der Anteilswerte von therapienaiven und behandlungsbedürftigen Patientinnen und Patienten auf die prävalenten Erwachsenen mit PNH

Die Anteilswerte zu therapienaiven und behandlungsbedürftigen Patientinnen und Patienten wurden anhand von Populationen ermittelt, die auch Kinder umfassen können und sich auf andere Länder als Deutschland beziehen. Die Übertragung dieser Anteilswerte auf Erwachsene mit PNH auf den deutschen Versorgungskontext ist mit Unsicherheit verbunden.

6.2 Zusammenfassung der geschätzten Patientenzahlen

Auf Grundlage der recherchierten Angaben zu den epidemiologischen Kriterien des im Auftrag spezifizierten Anwendungsgebietes von Iptacopan (siehe Kapitel 2) wurde eine Spanne aus minimaler und – konservativ geschätzt – maximaler Anzahl der Patientinnen und Patienten berechnet. Diese beträgt im vorliegenden Anwendungsgebiet schätzungsweise 85 bis 144 Patientinnen und Patienten in Deutschland. Die im Auftrag konkretisierte Schwelle liegt somit innerhalb der berechneten Spanne, sodass keine eindeutige Aussage möglich ist, ob die Patientenzahlen unterhalb oder oberhalb der im Auftrag konkretisierten Schwelle liegen.

7 Literatur

1. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung. Bundesgesundheitsblatt Teil I 2019; 30: 1202-1220.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
3. Alexion Pharma Germany. Ravulizumab (Ultomiris): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2019 [Zugriff: 21.10.2023]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/476/#dossier>.
4. Statistisches Bundesamt. Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung, Geschlecht, Altersjahre (Stichtag: 31.12.2023; Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung: G2L2W2) [online]. 2023 [Zugriff: 20.04.2023]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis//online?operation=table&code=12421-0002&bypass=true&levelindex=0&levelid=1682071830975>.
5. Hansen DL, Moller S, Andersen K et al. Increasing Incidence and Prevalence of Acquired Hemolytic Anemias in Denmark, 1980-2016. Clin Epidemiol 2020; 12: 497-508. <https://dx.doi.org/10.2147/CLEP.S250250>.
6. Terriou L, Lee JW, Forsyth C et al. Long-term effectiveness of eculizumab: Data from the International PNH Registry. Eur J Haematol 2023; 111(5): 796-804. <https://dx.doi.org/10.1111/ejh.14080>.
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Iptacopan (paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie); Bewertung gemäß § 35a SGB V; Recherche nach Indikationsregistern [unveröffentlicht]. 2023.
8. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung nach Altersgruppen ab 2011 [online]. 2023 [Zugriff: 19.10.2023]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-altersgruppen.html>.
9. National Organization for Rare Disorders. Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria [online]. 2023 [Zugriff: 19.10.2023]. URL: <https://rarediseases.org/rare-diseases/paroxysmal-nocturnal-hemoglobinuria/>.
10. Jalbert JJ, Chaudhari U, Zhang HX et al. Epidemiology of PNH and Real-World Treatment Patterns Following an Incident PNH Diagnosis in the US. Blood 2019; 134(Suppl 1): 3407. <https://dx.doi.org/10.1182/blood-2019-125867>.

11. Schubert J, Bettelheim P, Brümmendorf TH et al. Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH) [online]. 2023 [Zugriff: 20.10.2023]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/paroxysmale-naechtliche-haemoglobinurie-pnh/@@guideline/html/index.html>.
12. European Medicines Agency. Ultomiris [online]. [Zugriff: 20.10.2023]. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ultomiris>.
13. Schrezenmeier H, Röth A, Araten DJ et al. Baseline clinical characteristics and disease burden in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH): updated analysis from the International PNH Registry. *Ann Hematol* 2020; 99(7): 1505-1514. <https://dx.doi.org/10.1007/s00277-020-04052-z>.

Anhang A Dokumentation der Informationsbeschaffung

Tabelle 3: Dokumentation der Informationsbeschaffung

Quelle	Suchdatum	Vorgehen
Übersichten von Registern / Datensammlungen		
Orphanet https://www.orpha.net/	19.10.2023	Suchbegriff: paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie
Ausgewählte Websites		
G-BA-Website und IQWiG-Website	10.10.2023	Suchbegriff: paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie
Google https://www.google.de/	10.10.2023	Suchbegriffe: Prävalenz AND paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie AND Deutschland, prevalence AND paroxysmal nocturnal hemoglobinuria AND Germany
Internationales PNH-Register https://pnhregistry.com/	09.10.2023	Unter Publications wurde nach weiteren Informationen zum Register sowie zu den Kriterien des Anwendungsgebietes gesucht. Unter Patient Eligibility wurde nach Einschlusskriterien der Patientinnen und Patienten in das Register gesucht.
Datenbanken		
Leitliniendatenbanken sowie ggf. bei fachübergreifenden und fachspezifischen Leitlinienanbietern	11.10.2023	Suchbegriffe: paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie; Leitliniendatenbank der AWMF und Onkopedia/DGHO
klinische Informationssysteme: UpToDate, Dynamed Plus	10.10.2023	Suchbegriffe: paroxysmal nocturnal hemoglobinuria
MEDLINE	11.10.2023	Suchstrategie siehe Anhang B
Weitere Suchtechniken		
Sichten von Referenzlisten	16.10.2023	Referenzlisten der Treffer aus folgenden Quellen wurden gesichtet: MEDLINE
Registeranfragen		
Aplastische-Anämien-Bone-Marrow-Failure-Syndrome(AA-BMF)-Register	10.10.2023	Die Kontaktaufnahme hatte zum Ziel, Informationen zu epidemiologischen Kriterien zu erhalten. Es durften jedoch keine vertraulichen und bisher unveröffentlichten Informationen, wie Patientenzahlen für die Berichterstellung verwendet werden.
Internationales PNH-Register	10.10.2023	Die Kontaktaufnahme hatte zum Ziel, Informationen zu epidemiologischen Kriterien zu erhalten. Eine Bereitstellung der Daten war innerhalb der Projektlaufzeit nicht möglich.
AWMF: Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften; DGHO: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; PNH: paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie		

Anhang B Suchstrategien

Bibliografische Datenbanken

1. PubMed

Suchoberfläche: NLM

#	Searches
#1	Search: "Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria" AND germany[ti]
#2	Search: "paroxysmal nocturnal hemoglobinuria"[ti] AND naive Filters: in the last 10 years
#3	Search: "Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria" AND (Registries[mj] OR registry[Title] OR registries[Title/abstract]) AND (germany OR german OR europe* OR international* OR multinational*)
#4	Search: "Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria"[ti] AND (Prevalence[Title/Abstract] OR Epidemiology[Title/Abstract]) Filters: in the last 5 years
#5	Search: "Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria" Filters: Systematic Review
#6	Search: ("paroxysmal nocturnal hemoglobinuria"[ti] AND (Hemolysis[ti] OR haemolysis[ti])) Filters: in the last 10 years
#7	Search #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6