

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung
der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V)

Pegcetacoplan (Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie,
vorbehandelte Patienten)

Vom 15. September 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 15. September 2022 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 18. August 2022 (BAnz AT 27.10.2022 B1) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Pegcetacoplan wie folgt ergänzt:

Pegcetacoplan

Beschluss vom: 15. September 2022
In Kraft getreten am: 15. September 2022
BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 13. Dezember 2021):

Aspaveli wird angewendet für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die nach Behandlung mit einem C5-Inhibitor für mindestens 3 Monate nach wie vor anämisch sind.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 15. September 2022):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Pegcetacoplan ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) i.V. m. § 5 Absatz 8 AM-NutzenV unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patientinnen, Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

Erwachsene mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die nach Behandlung mit einem C5-Inhibitor für mindestens 3 Monate nach wie vor anämisch sind

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Pegcetacoplan:

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

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Erwachsene mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die nach Behandlung mit einem C5-Inhibitor für mindestens 3 Monate nach wie vor anämisch sind

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Die Daten sind nicht bewertbar.
Morbidität	n. b.	Die Daten sind nicht bewertbar.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Die Daten sind nicht bewertbar.
Nebenwirkungen	n. b.	Die Daten sind nicht bewertbar.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

Studie PEGASUS

- Studiendesign: - Run-In-Periode (Pegcetacoplan + Eculizumab)
 - Offene randomisiert kontrollierte Periode (Pegcetacoplan vs. Eculizumab)
 - Open-label-Behandlungsperiode (Pegcetacoplan)
- Vergleich: - Pegcetacoplan vs. Eculizumab (16-wöchige randomisiert kontrollierte Periode)

Mortalität

Endpunkt	Pegcetacoplan		Eculizumab		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Gesamtüberleben	41	0 (0)	39	0 (0)	Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
					-

¹ Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 1. Juli 2022) und dem Amendment zur Dossierbewertung des G-BA sofern nicht anders indiziert.

Morbidität

Endpunkt	Pegcetacoplan		Eculizumab		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Thrombotische Ereignisse					
	41	0 (0)	39	0 (0)	-
Kardiovaskuläre Ereignisse					
	41	0 (0)	39	0 (0)	-
Transfusionsfreiheit (ergänzend dargestellt)					
Personen ohne Transfusion	41	35 (85,4)	39	6 (15,4)	5,55 [2,63; 11,71] <0,0001 AD = 70,0 %
FACIT-Fatigue					
Verbesserung um ≥ 15 % der Skalenspannweite					
	41	22 (53,7)	39	3 (7,7)	6,98 [2,27; 21,46] <0,0001 AD = 46,0 %
Verschlechterung um ≥ 15 % der Skalenspannweite					
	41	6 (14,6)	39	12 (30,8)	0,48 [0,20; 1,14] 0,1104

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Pegcetacoplan		Eculizumab		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Linear Analog Scale Assessment (LASA)					
Verbesserung um ≥ 15 % der Skalenspannweite					
Aktivitätslevel	41	21 (51,2)	39	6 (15,4)	3,33 [1,50; 7,37] 0,0009 AD = 35,8 %

Endpunkt	Pegcetacoplan		Eculizumab		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Fähigkeit, alltägliche Aktivitäten durchzuführen	41	20 (48,8)	39	7 (17,9)	2,72 [1,30; 5,70] 0,0046 AD = 30,9 %
Generelle Lebensqualität	41	19 (46,3)	39	4 (10,3)	4,52 [1,69; 12,10] 0,0004 AD = 36,0 %
Verschlechterung um ≥ 15 % der Skalenspannweite					
Aktivitätslevel	41	7 (17,1)	39	8 (20,5)	0,83 [0,33; 2,08] 0,7785
Fähigkeit, alltägliche Aktivitäten durchzuführen	41	8 (19,5)	39	12 (30,8)	0,63 [0,29; 1,38] 0,3055
Generelle Lebensqualität	41	10 (24,4)	39	8 (20,5)	1,19 [0,52; 2,70] 0,7910
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen/Allgemeiner Gesundheitszustand					
Verbesserung um ≥ 10 Punkte					
Allgemeiner Gesundheitszustand	41	23 (56,1)	39	5 (12,8)	4,38 [1,85; 10,36] <0,0001 AD = 43,3 %
Rollenfunktion	41	19 (46,3)	39	9 (23,1)	2,01 [1,04; 3,89] 0,0364 AD = 23,2 %
Emotionale Funktion	41	14 (34,1)	39	11 (28,2)	1,21 [0,63; 2,33] 0,6338
Physische Funktion	41	24 (58,5)	39	7 (17,9)	3,26 [1,59; 6,69] 0,0002 AD = 40,6 %
Kognitive Funktion	41	14 (34,1)	39	6 (15,4)	2,22 [0,95; 5,19] 0,0715

Endpunkt	Pegcetacoplan		Eculizumab		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Soziale Funktion	41	18 (43,9)	39	13 (33,3)	1,32 [0,75; 2,31] 0,3663
Verschlechterung um ≥ 10 Punkte					
Allgemeiner Gesundheitszustand	41	9 (22,0)	39	16 (41,0)	0,54 [0,27; 1,07] 0,0915
Rollenfunktion	41	10 (24,4)	39	16 (41,0)	0,59 [0,31; 1,15] 0,1527
Emotionale Funktion	41	11 (26,8)	39	13 (33,3)	0,80 [0,41; 1,58] 0,6276
Physische Funktion	41	6 (14,6)	39	8 (20,5)	0,71 [0,27; 1,87] 0,5640
Kognitive Funktion	41	10 (24,4)	39	15 (38,5)	0,63 [0,32; 1,24] 0,2292
Soziale Funktion	41	7 (17,1)	39	11 (28,2)	0,61 [0,26; 1,40] 0,2890

Nebenwirkungen

Endpunkt	Pegcetacoplan		Eculizumab		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)					
	41	36 (87,8)	39	34 (84,6)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	41	7 (17,1)	39	6 (15,4)	1,11 [0,41; 3,01] 1,0000

Endpunkt	Pegcetacoplan		Eculizumab		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen (%)	Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Schwere unerwünschte Ereignisse ^b					
	41	8 (19,5)	39	5 (12,8)	1,52 [0,54; 4,25] 0,5478
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen					
	41	3 (7,3)	39	0 (0)	6,67 [0,36; 125,02] 0,2410
SUE (Inzidenz ≥ 5 %)					
SOC					
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	41	2 (4,9)	39	4 (10,3)	0,48 [0,09; 2,45] 0,4261
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	41	1 (2,4)	39	2 (5,1)	0,48 [0,04; 5,04] 0,6108
Schwere UE^b (Inzidenz ≥ 5 %)					
SOC					
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	41	3 (7,3)	39	4 (10,3)	0,71 [0,17; 2,99] 0,7087
UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrades					
SOC					
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	41	12 (29,3)	39	10 (25,6)	1,14 [0,56; 2,33] 0,8045
Reaktion an der Injektionsstelle	41	15 (36,6)	39	1 (2,6)	14,27 [1,98; 102,95] 0,0001
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	41	11 (26,8)	39	1 (2,6)	10,46 [1,42; 77,29] 0,0034

^a Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung

^b Die Klassifikation der UE nach Schweregrad erfolgte anhand folgender Kriterien:

- Mild: asymptomatisch oder nur milde Symptome oder nur klinische/diagnostische Beobachtungen oder Intervention nicht indiziert
- Moderat: minimale, lokale oder nicht-invasive Behandlung nötig oder Einschränkung der für das Alter angemessenen Aktivität des täglichen Lebens des täglichen Lebens (z. B. bei Zubereitung von Mahlzeiten, Einkaufen von Lebensmitteln oder Kleidung, Telefonieren, Umgang mit Geld)
- Schwer: medizinisch signifikant, aber nicht lebensbedrohlich oder Hospitalisierung bzw. Verlängerung einer Hospitalisierung erforderlich oder behindernd oder Einschränkung der Aktivitäten zur Selbstversorgung im täglichen Leben (bei Baden, An- und Auskleiden, sich selbst ernähren, die Toilette benutzen, Medikamente einnehmen, bettlägerig sein)

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; KI = Konfidenzintervall; LS = Least square; MW = Mittelwert; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; RR = relatives Risiko; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SOC = Systemorganklasse; vs. = versus

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

Erwachsene mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die nach Behandlung mit einem C5-Inhibitor für mindestens 3 Monate nach wie vor anämisch sind

ca. 190 – 520 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Aspaveli (Wirkstoff: Pegcetacoplan) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 9. August 2022):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/aspaveli-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Pegcetacoplan soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit hämatologischen Erkrankungen erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte erfolgen.

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial, welches Informationen für medizinisches Fachpersonal und für Patientinnen und Patienten enthält sowie eine Patientenkarte zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial sowie die Patientenkarte enthalten insbesondere Anweisungen bezüglich des unter Pegcetacoplan erhöhten Risikos einer Infektion mit bekapselten Bakterien. Die Patientenkarte soll den Patientinnen und Patienten zur Verfügung gestellt werden.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die nach Behandlung mit einem C5-Inhibitor für mindestens 3 Monate nach wie vor anämisch sind

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Pegcetacoplan	426 219,99 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. August 2022)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 15. September 2022 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 15. September 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken