

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)
Pegcetacoplan (Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie,
vorbehandelte Patienten)

Vom 15. September 2022

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels	4
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Pegcetacoplan (Aspaveli) gemäß Fachinformation	4
2.1.2	Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise	4
2.1.3	Kurzfassung der Bewertung.....	9
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	9
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	10
2.4	Therapiekosten	10
3.	Bürokratiekostenermittlung	12
4.	Verfahrensablauf	12

1. Rechtsgrundlage

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

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

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

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

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V). Die Bewertung des G-BA ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Pegcetacoplan ist der 1. April 2022. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 28. März 2022 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Pegcetacoplan zur Behandlung erwachsener Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die nach Behandlung mit einem C5-Inhibitor für mindestens 3 Monate nach wie vor anämisch sind, ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

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

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Juli 2022 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G22-07) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom G-BA erstellten Amendments zur Nutzenbewertung getroffen.

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

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Pegcetacoplan (Aspaveli) gemäß Fachinformation

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 zugelassenes Anwendungsgebiet.

2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Pegcetacoplan wie folgt bewertet:

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

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer hat zur Nutzenbewertung Daten der abgeschlossenen, pivotalen, multizentrischen, randomisierten, kontrollierten, offenen Phase III-Studie PEGASUS vorgelegt.

Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit PNH, die seit mindestens 3 Monaten vor dem Screening auf eine stabile Eculizumab-Behandlung eingestellt waren und einen Hämoglobin(Hb)-Wert von unter 10,5 g/dl aufwiesen. Zudem mussten Impfungen gegen Neisseria meningitidis Typ A, C, W, Y und B, Streptococcus pneumoniae und Haemophilus influenzae Typ B innerhalb von 2 Jahren vor Tag 1 der Behandlung oder innerhalb von 14 Tagen nach Beginn der Pegcetacoplan-Behandlung erfolgt sein.

Die Studie umfasste eine 8-wöchige Screeningperiode, eine 52-wöchige Behandlungsperiode und ein 12-wöchiges Follow-Up. Die Behandlungsperiode gliederte sich eine unkontrollierte 4-wöchige Run-in-Periode (Tag -28 bis ≤ Tag -1), eine 16-wöchige, offene, randomisiert kontrollierte Periode (RCP) und eine unkontrollierte Open-label-Behandlungsperiode (OLP), in der alle Teilnehmenden mit Pegcetacoplan behandelt wurden (Woche 17 bis Woche 48).

Während der Run-In-Periode wurden alle Patientinnen und Patienten mit einer Kombinationstherapie aus Pegcetacoplan und Eculizumab behandelt. Für die RCP wurden die Patientinnen und Patienten anschließend in den Interventionsarm (Pegcetacoplan; N = 41) und den Kontrollarm (Eculizumab; N = 39) stratifiziert nach Anzahl an Erythrozytenkonzentrat(EK)-Transfusionen innerhalb von 12 Monaten vor Tag -28 (< 4 vs. ≥ 4) sowie Thrombozytenzahl zum Screening (< 100.000 vs. ≥ 100.000) randomisiert.

Nach der 16-wöchigen RCP wurden alle Patientinnen und Patienten in der OLP mit Pegcetacoplan behandelt. Dabei erhielten die Patientinnen und Patienten des Kontrollarms für die ersten 4 Wochen der OLP erneut eine Kombinationstherapie aus Pegcetacoplan und Eculizumab, bevor ab Woche 21 Pegcetacoplan als Monotherapie verabreicht wurde.

Primärer Endpunkt der Studie war die Veränderung im Hb von Baseline bis Woche 16, weitere Endpunkte wurden zur Symptomatik, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu unerwünschten Ereignissen erhoben.

Zur Studie PEGASUS wurden mehrere Datenschnitte durchgeführt. Ein primärer Datenschnitt zur Auswertung der Run-in-Periode und der RCP vom 24.02.2020 ein nicht präspezifizierter zweiter Datenschnitt vom 23.09.2020 und ein finaler Datenschnitt vom 06.11.2020 zur OLP. Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen des primären Datenschnitts zur RCP, da es sich hierbei um kontrollierte Daten handelt.

Unsicherheiten der Studie PEGASUS

Bei der PNH handelt es sich um eine chronische Erkrankung. Eine Behandlung mit Pegcetacoplan bzw. Eculizumab wird ausweislich der Fachinformationen lebenslang empfohlen. Entsprechend wird vom G-BA im Anwendungsgebiet PNH, wie bereits in dem Beschluss zu Ravulizumab vom G-BA festgestellt, regelhaft eine vergleichende Studiendauer von mindestens 24 Wochen als erforderlich angesehen. Vor diesem Hintergrund wird die Dauer der RCP der Studie PEGASUS von 16 Wochen insgesamt als zu kurz angesehen, um aus den vorliegenden Daten belastbare Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten zu können.

Darüber hinaus ist das Studiendesign der PEGASUS mit deutlichen Unsicherheiten und Limitationen behaftet. So wurden während der Run-In-Periode alle Patientinnen und Patienten mit einer Kombinationstherapie aus Pegcetacoplan und Eculizumab behandelt. Diese initiale Kombinationsbehandlung ist Teil der fachinformationskonformen Anwendung bei einem Wechsel von einem C5-Inhibitor auf Pegcetacoplan. Anschließend wurde für die RCP denjenigen Studienteilnehmenden, die in den Vergleichsarm randomisiert wurden, die zu untersuchende Intervention nach einer 4-wöchigen Kombinationstherapie wieder entzogen und die Behandlung mit Eculizumab fortgeführt. Somit ist zum einen durch die Kombinationsbehandlung der Run-In-Periode eine Beeinflussung der Ergebnisse der RCP durch Carry-Over-Effekte nicht auszuschließen. Zum anderen kann angesichts des offenen Studiendesigns davon ausgegangen werden, dass der Entzug der Intervention im Vergleichsarm das Verzerrungspotential insbesondere hinsichtlich subjektiv erhobener Endpunkte deutlich erhöht.

Die vorliegenden Daten sind daher, insbesondere aufgrund der mit 16 Wochen zu kurzen Dauer der RCP, nicht bewertbar und somit nicht geeignet um das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren.

Mortalität

Das Gesamtüberleben wurde in der Studie PEGASUS nicht als eigenständiger Endpunkt erhoben. Todesfälle wurden im Rahmen der Erhebung unerwünschter Ereignisse erfasst. Im Rahmen der RCP ist in keinem Studienarm ein Todesfall aufgetreten. Aus den vorliegenden Daten ergibt sich somit kein relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Morbidität

Transfusionsfreiheit

Der Endpunkt Transfusionsfreiheit während der RCP beschreibt den Anteil der Patientinnen und Patienten, die zwischen Tag 1 und Woche 16 keine Transfusionen (Vollblut, Erythrozytenkonzentrate [EK] oder andere Bluttransfusionen) erhalten haben.

Studienteilnehmende ohne Transfusion, die die Studie vor Woche 16 abbrachen, wurde als Personen mit Transfusion für die Analyse der Transfusionsfreiheit während der RCP gewertet.

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

Bei der PNH handelt es sich um eine chronische Erkrankung. Aus einer Transfusionsfreiheit nach lediglich 16 Wochen gemäß der vergleichenden Erhebung in der RCP der Studie lassen sich somit keine Aussagen zur langfristigen Vermeidung von Transfusionen ableiten. Die Ergebnisse zum Endpunkt Transfusionsfreiheit sind daher im vorliegenden Fall nicht bewertbar und somit nicht geeignet um das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren. Der Endpunkt wird nur ergänzend dargestellt.

Thrombotische und kardiovaskuläre Ereignisse

Im Rahmen der RCP ist in keinem Studienarm ein thrombotisches oder kardiovaskuläres Ereignis aufgetreten. Aus den vorliegenden Daten ergibt sich somit kein relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Fatigue (FACIT-Fatigue)

In der Studie PEGASUS wurde die von den Patientinnen und Patienten wahrgenommene Fatigue mit dem FACIT-Fatigue erfasst.

Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier zum FACIT-Fatigue (wie auch zu den weiteren patientenberichteten Endpunkten) sowohl Responderanalysen zur Verbesserung sowie zur Verschlechterung als auch Analysen zur mittleren Veränderung vor. Mit der schriftlichen Stellungnahme hat der pharmazeutische Unternehmer hinsichtlich der Responderanalysen klargestellt, dass als Bezugspunkt für die Bewertung der Veränderung Tag -28 (d.h. vor Gabe der ersten Dosis Pegcetacoplan) zugrunde gelegt wurde und sich die Responderanalysen auf die Veränderung zu Woche 16 beziehen. Zudem hat der pharmazeutische Unternehmer hinsichtlich der Responderanalysen zur Verschlechterung mit der Stellungnahme Analysen nachgereicht, bei denen Personen mit fehlenden Werten als Responder in den Analysen gewertet wurden (worst case imputation). Im Ergebnis werden die Responderanalysen zur Verbesserung sowie zur Verschlechterung zum FACIT-Fatigue (und den weiteren patientenberichteten Endpunkten) als geeignet betrachtet und für die Bewertung herangezogen.

Bei der Responderanalyse zur Verschlechterung zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied. In der Responderanalyse zur Verbesserung zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Pegcetacoplan. Die Ergebnisse sind gleichwohl vor dem Hintergrund der eingangs dargelegten Unsicherheiten der Studie PEGASUS nicht bewertbar und somit nicht geeignet, das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren.

Symptomatik (EORTC QLQ-C30)

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

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

Lebensqualität

LASA

Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie PEGASUS mittels des Linear Analog Scale Assessment (LASA) erhoben. Aufgrund der fehlenden Validierung des Gesamtscores des LASA werden die Einzelskalen für die Nutzenbewertung herangezogen.

Bei den Responderanalysen zur Verschlechterung zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied. In den Responderanalysen zur Verbesserung zeigen sich für alle drei Einzelskalen des LASA (Aktivitätslevel, Fähigkeit alltägliche Aktivitäten durchzuführen und generelle Lebensqualität) statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Pegcetacoplan. Die Ergebnisse sind vor dem Hintergrund der eingangs dargelegten Unsicherheiten der Studie PEGASUS nicht bewertbar und somit nicht geeignet, das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren.

EORTC QLQ-C30

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

Bei den Responderanalysen zur Verschlechterung zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied. In den Responderanalysen zur Verbesserung zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede in den Funktionsskalen Rollenfunktion und physische Funktion sowie in der Skala zum globalen Gesundheitszustand zugunsten von Pegcetacoplan. Die Ergebnisse sind vor dem Hintergrund der eingangs dargelegten Unsicherheiten der Studie PEGASUS nicht bewertbar und somit nicht geeignet, das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt

UE traten bei ca. 88 % der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und ca. 85 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.

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

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

UE von besonderem Interesse

Im Detail zeigen sich bezüglich der UE von besonderem Interesse „Reaktion an der Injektionsstelle“ und „Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion“ statistisch signifikante Unterschiede zum Nachteil von Pegcetacoplan.

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

Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung von Pegcetacoplan zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die nach Behandlung mit einem C5-Inhibitor für mindestens 3 Monate nach wie vor anämisch sind, liegen Ergebnisse der Studie PEGASUS vor. Im Rahmen der 16-wöchigen, offenen, randomisiert kontrollierten Periode (RCP) der Studie wurde Pegcetacoplan mit Eculizumab verglichen.

Bei der PNH handelt es sich um eine chronische Erkrankung. Eine Behandlung mit Pegcetacoplan bzw. Eculizumab wird ausweislich der Fachinformationen lebenslang empfohlen. Entsprechend wird vom G-BA im Anwendungsgebiet PNH, wie bereits in dem Beschluss zu Ravulizumab vom G-BA festgestellt, regelhaft eine vergleichende Studiendauer von mindestens 24 Wochen als erforderlich angesehen. Vor diesem Hintergrund wird die Dauer der RCP der Studie PEGASUS von 16 Wochen insgesamt als zu kurz angesehen, um aus den vorliegenden Daten belastbare Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten zu können.

Darüber hinaus ist das Studiendesign der PEGASUS mit deutlichen Unsicherheiten und Limitationen behaftet. So wurden während der Run-In-Periode alle Patientinnen und Patienten mit einer Kombinationstherapie aus Pegcetacoplan und Eculizumab behandelt. Diese initiale Kombinationsbehandlung ist Teil der fachinformationskonformen Anwendung bei einem Wechsel von einem C5-Inhibitor auf Pegcetacoplan. Anschließend wurde für die RCP denjenigen Studienteilnehmenden, die in den Vergleichsarm randomisiert wurden, die zu untersuchende Intervention nach einer 4-wöchigen Kombinationstherapie wieder entzogen und die Behandlung mit Eculizumab fortgeführt. Somit ist zum einen durch die Kombinationsbehandlung der Run-In-Periode eine Beeinflussung der Ergebnisse der RCP durch Carry-Over-Effekte nicht auszuschließen. Zum anderen kann angesichts des offenen Studiendesigns davon ausgegangen werden, dass der Entzug der Intervention im Vergleichsarm, das Verzerrungspotential insbesondere hinsichtlich subjektiv erhobener Endpunkte deutlich erhöht.

Zusammenfassend lassen die vorliegenden Daten zu Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen insbesondere vor dem Hintergrund der mit 16 Wochen zu kurzen Dauer der RCP keine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Pegcetacoplan zu.

Im Ergebnis wird für Pegcetacoplan zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit PNH, die nach Behandlung mit einem C5-Inhibitor für mindestens 3 Monate nach wie vor anämisch sind, ein nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Aussagekraft der Nachweise

Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen der offenen, randomisiert kontrollierten Periode der pivotalen Phase III-Studie PEGASUS.

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

2.1.3 Kurzfassung der Bewertung

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

„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.“

Der pharmazeutische Unternehmer hat zur Nutzenbewertung Daten der pivotalen Phase III-Studie PEGASUS vorgelegt. Im Rahmen der offenen, randomisiert kontrollierten Periode (RCP) der Studie wurde Pegcetacoplan mit Eculizumab verglichen.

Bei der PNH handelt es sich um eine chronische Erkrankung. Vor diesem Hintergrund wird insbesondere die Dauer der RCP von 16 Wochen insgesamt als zu kurz bewertet, um das Ausmaß des Zusatznutzens quantifizieren zu können.

Darüber hinaus ist das Studiendesign mit deutlichen Unsicherheiten und Limitationen behaftet.

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

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

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

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

Der G-BA legt dem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen zugrunde. Das Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers zur Herleitung der Patientenzahlen ist rechnerisch nachvollziehbar, jedoch mit Unsicherheiten in den einzelnen Berechnungsschritten behaftet. Dabei führt insbesondere die nicht ausreichende Berücksichtigung des gemäß Anwendungsgebiets geforderten Kriterium eines Mindestabstands, für Patientinnen und Patienten, die nach wie vor anämisch sind, von 3 Monaten nach Beginn einer Behandlung mit einem C5-Inhibitor, zu einer tendenziellen Überschätzung.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu 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.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. August 2022).

Behandlungsdauer:

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

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Pegcetacoplan	kontinuierlich, 2 x in 7 Tagen	104,3	1	104,3

Verbrauch:

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder

Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

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

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Pegcetacoplan	1080 mg	1080 mg	1 x 1080 mg	104,3	104,3 x 1080 mg

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Pegcetacoplan 1080 mg	8 INF	34 673,22 €	1,77 €	1 979,60 €	32 691,85 €
Abkürzungen: INF = Infusionslösung					

Stand Lauer-Taxe: 15. August 2022

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für

zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

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

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

3. Bürokratiekostenermittlung

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

4. Verfahrensablauf

Am 28. März 2022 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Pegcetacoplan beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 1. Juli 2022 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Juli 2022.

Die mündliche Anhörung fand am 8. August 2022 statt.

Ein Amendment zur Nutzenbewertung mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten wurde am 24. August 2022 vorgelegt.

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

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 06. September 2022 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 15. September 2022 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	27. Juni 2022	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA

AG § 35a	2. August 2022	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	8. August 2022	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	16. August 2022 30. August 2022	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	6. September 2022	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	15. September 2022	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 15. September 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken