

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Pegcetacoplan (Aspaveli®)*

Swedish Orphan Biovitrum GmbH

## Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 28.03.2022

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>6</b>
1.1 Administrative Informationen .....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	11
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	21
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	24
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	25

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	9
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-7: Zusammenfassung der Ergebnisse der PEGASUS-Studie .....	12
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	18
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	24
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24

## Abbildungsverzeichnis

**Seite**

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

## Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Δ	Differenz
§	Paragraf
®	<i>Registered</i>
Abs.	Absatz
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
COMP	Ausschuss für Arzneimittel für seltene Leiden ( <i>Committee for Orphan Medicinal Products</i> )
dl	Deziliter
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
EG	Europäische Gemeinschaft
EK	Erythrozytenkonzentrat
EORTC QLQ-C30	<i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30</i>
FACIT	<i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy</i>
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
Halbs.	Halbsatz
Hb	Hämoglobin
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, <i>German Modification</i>
ID	Identifikator
inkl.	inklusive
KI	Konfidenzintervall
l	Liter
LASA	<i>Linear Analogue Self-Assessment</i>
LDH	Laktatdehydrogenase
LS	<i>Least Square</i>
MCID	kleinster klinisch relevanter Unterschied ( <i>Minimal Clinically Important Difference</i> )

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
mg	Milligramm
ml	Milliliter
MMRM	gemischtes Modell für wiederholte Messungen ( <i>Mixed Model Repeated Measures</i> )
Nr.	Nummer
OD	Arzneimittel für seltene Leiden ( <i>Orphan Drug</i> )
OLE-Studie	<i>Open-Label-Extensionsstudie</i>
OLP	<i>Open-Label-Phase</i>
PNH	paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie
PT	bevorzugter Begriff ( <i>Preferred Term</i> )
PZN	Pharmazentralnummer
RCP	randomisierte kontrollierte Phase ( <i>Randomized Controlled Period</i> )
RR	Relatives Risiko
SARS-CoV-2	Schweres Akutes Respiratorisches Syndrom Coronavirus Typ 2
s. c.	subkutan
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse ( <i>System Organ Class</i> )
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
U	Einheit ( <i>Unit</i> )
UE	Unerwünschtes Ereignis
vs.	versus
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

**1 Modul 1 – allgemeine Informationen**

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. 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.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

*Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.*

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Swedish Orphan Biovitrum GmbH
<b>Anschrift:</b>	Fraunhoferstr. 9a 82152 Martinsried

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)
<b>Anschrift:</b>	SE-112 76 Stockholm Schweden

## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

*Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.*

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	Pegcetacoplan
<b>Handelsname:</b>	Aspaveli®
<b>ATC-Code:</b>	L04AA54
<b>Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer</b>	46020
<b>Pharmazentralnummer (PZN)</b>	1 Durchstechfläschchen, 1.080 mg Pegcetacoplan: PZN 17857360 8 Durchstechfläschchen, 1.080 mg Pegcetacoplan: PZN 17857377
<b>ICD-10-GM-Code</b>	D59.5
<b>Alpha-ID</b>	I118016

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)*

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
Aspaveli <sup>®</sup> 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.	13.12.2021	A
a: Angabe „A“ bis „Z“. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

*Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)*

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	-
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

## 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)*

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit PNH, die nach Behandlung mit einem C5-Inhibitor für mindestens 3 Monate nach wie vor anämisch sind.	nicht zutreffend <sup>c</sup>

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  
b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichungen zu markieren.  
c: Pegcetacoplan ist ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung, dessen medizinischer Zusatznutzen nach § 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt. Da die Bewertung eines Arzneimittels mit OD-Status per Definition auf der Zulassungsstudie basiert, ist eine Bestimmung der zVT nicht notwendig.  
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

*Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)*

Auf Basis der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 hat Pegcetacoplan am 22.05.2017 den *Orphan Drug* (OD)-Status durch die Europäische Kommission für das vorliegende Anwendungsgebiet erhalten. Der OD-Status wurde am 13.12.2021 durch den Ausschuss für Arzneimittel für seltene Leiden (COMP) im Rahmen der Zulassung erneut bestätigt.

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V gilt der medizinische Nutzen und der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung aufgrund des OD-Status des Arzneimittels als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 2 SGB V).

## 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)*

Pegcetacoplan (Aspaveli®) wird gemäß Fachinformation bei erwachsenen Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH) angewendet, die nach Behandlung mit einem C5-Inhibitor für mindestens 3 Monate nach wie vor anämisch sind. Der medizinische Nutzen und der medizinische Zusatznutzen gilt aufgrund des OD-Status gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V bereits mit der Zulassung als belegt.

Das Ausmaß des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Pegcetacoplan wird auf Basis der pivotalen PEGASUS-Zulassungsstudie bewertet. Hierbei handelt es sich um eine randomisierte (1:1), zweiarmige, offene, aktiv-kontrollierte Phase III-Studie mit dem Ziel, die Wirksamkeit und Sicherheit von Pegcetacoplan bei erwachsenen PNH-Patienten mit einem Hämoglobin (Hb)-Wert < 10,5 g/dl unter einer mindestens 3-monatigen stabilen Vortherapie mit Eculizumab zu untersuchen. Die Studie gliederte sich in eine 4-wöchige *Run-In-Phase*, eine 16-wöchige *randomisierte kontrollierte Phase (RCP)* und eine einarmige 32-wöchige *Open-Label-Phase (OLP)*. Im Anschluss hatten die Patienten die Option an einer *Open-Label-Extensionsstudie (OLE-Studie)* teilzunehmen oder die Studie mit einer *Follow-Up-Phase* (12 Wochen) abzuschließen.

Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Pegcetacoplan wird auf Basis der *RCP* der PEGASUS-Studie für den Datenschnitt vom 24.02.2020 abgeleitet. Die Ergebnisse der *OLP* werden unterstützend für die Ableitung des medizinischen Zusatznutzens dargestellt. Dadurch können Aussagen zur langfristigen Wirksamkeit und Sicherheit von Pegcetacoplan über einen Zeitraum von 48 Wochen getroffen werden.

Die nachfolgend dargestellten Endpunktergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit von Pegcetacoplan beziehen sich auf die Studienpopulation, die durch die Zulassung abgedeckt ist (Zielpopulation) (Tabelle 1-7). Die Wahrscheinlichkeit des medizinischen Zusatznutzens kann als Hinweis eingestuft werden.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Zusammenfassung der Ergebnisse der PEGASUS-Studie

Endpunkt	Pegcetacoplan vs. Eculizumab Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert <sup>a, b</sup>	Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens
<b>Mortalität</b>		
Todesfälle wurden in der PEGASUS-Studie im Rahmen der Sicherheitsanalysen erhoben.		
<b>Morbidität</b>		
<i>Transfusionsfreiheit</i>	RR = 5,55 [2,63; 11,71]; p < 0,0001	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
<i>Hb-Ansprechen</i>	RR = 60,00 [3,80; 947,95]; p < 0,0001	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
<i>Hb-Wert-Normalisierung</i>	RR = 27,62 [1,70; 447,75]; p < 0,0001	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
<i>Retikulozytenzahl-Normalisierung</i>	RR = 30,44 [4,37; 212,13]; p < 0,0001	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
<i>Veränderung des LDH-Wertes</i>	$\Delta$ LS-Mean = -85,17 U/l [-192,91; 22,57]; p = 0,1207	Kein statistisch signifikanter Unterschied <sup>c</sup>
<i>Verbesserung des FACIT-Fatigue-Scores um eine MCID von <math>\geq 3</math> Punkten</i>	RR = 2,59 [1,52; 4,42]; p = 0,0001	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
<i>Verschlechterung des FACIT-Fatigue-Scores um eine MCID von <math>\geq 3</math> Punkten</i>	RR = 0,10 [0,02; 0,40]; p < 0,0001	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
<b>Verbesserung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores um eine MCID von <math>\geq 10</math> Punkten<sup>d</sup></b>		
<i>Fatigue</i>	RR = 2,05 [1,25; 3,35]; p = 0,0034	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
<i>Dyspnoe</i>	RR = 2,11 [1,10; 4,06]; p = 0,0210	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
<b>Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores um eine MCID von <math>\geq 10</math> Punkten<sup>d</sup></b>		
<i>Fatigue</i>	RR = 0,22 [0,07; 0,71]; p = 0,0048	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
<b>Gesamtfazit zur Morbidität</b>		<b>Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen</b>
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		
<b>Verbesserung des EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Scores um eine MCID von <math>\geq 10</math> Punkten<sup>d</sup></b>		
<i>Allgemeiner Gesundheitszustand</i>	RR = 4,38 [1,85; 10,36]; p < 0,0001	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
<i>Rollenfunktion</i>	RR = 2,01 [1,04; 3,89]; p = 0,0364	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
<i>Physische Funktion</i>	RR = 3,26 [1,59; 6,69]; p = 0,0002	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Pegcetacoplan vs. Eculizumab Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert <sup>a, b</sup>	Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens
<b>Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Scores um eine MCID von <math>\geq 10</math> Punkten<sup>d</sup></b>		
Allgemeiner Gesundheitszustand	RR = 0,29 [0,10; 0,82]; p = 0,0136	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Rollenfunktion	RR = 0,34 [0,14; 0,85]; p = 0,0178	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Soziale Funktion	RR = 0,24 [0,05; 1,05]; p = 0,0453	Kein klinisch relevanter Unterschied
<b>Verbesserung des LASA-Scores um 15 % der Skalenspannweite<sup>d</sup></b>		
Gesamtscore	RR = 3,80 [1,58; 9,14]; p = 0,0007	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Aktivitätslevel	RR = 3,33 [1,50; 7,37]; p = 0,0009	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Fähigkeit alltägliche Aktivitäten durchzuführen	RR = 2,72 [1,30; 5,70]; p = 0,0046	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Generelle Lebensqualität	RR = 4,52 [1,69; 12,10]; p = 0,0004	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
<b>Verschlechterung des LASA-Scores um 15 % der Skalenspannweite<sup>d</sup></b>		
Fähigkeit alltägliche Aktivitäten durchzuführen	RR = 0,19 [0,04; 0,81]; p = 0,0120	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
<b>Gesamtfazit zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität</b>		<b>Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen</b>
<b>Sicherheit</b>		
<b>UE (Gesamtraten)</b>		
Anteil an Patienten mit UE Jeglichen Grades	RR = 1,01 [0,85; 1,19]; p = 1,0000	Kein statistisch signifikanter Unterschied
Anteil an Patienten mit UE Jeglichen Grades ohne krankheitsbezogene Ereignisse	RR = 1,90 [1,19; 3,04]; p = 0,0068	Hinweis auf einen geringen Nachteil
Anteil an Patienten mit Milden UE	RR = 1,16 [0,90; 1,50]; p = 0,3055	Kein statistisch signifikanter Unterschied
Anteil an Patienten mit Moderaten UE	RR = 0,71 [0,43; 1,18]; p = 0,2597	Kein statistisch signifikanter Unterschied
Anteil an Patienten mit Schwere UE	RR = 1,52 [0,54; 4,25]; p = 0,5478	Kein statistisch signifikanter Unterschied
Anteil an Patienten mit Schwere UE ohne krankheitsbezogene Ereignisse	RR = 1,90 [0,18; 20,15]; p = 1,0000	Kein statistisch signifikanter Unterschied
Anteil an Patienten mit SUE	RR = 1,11 [0,41; 3,01]; p = 1,0000	Kein statistisch signifikanter Unterschied
Anteil an Patienten mit SUE ohne krankheitsbezogene Ereignisse	RR = 1,90 [0,37; 9,81]; p = 0,6758	Kein statistisch signifikanter Unterschied

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Endpunkt</b>	<b>Pegcetacoplan vs. Eculizumab Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert<sup>a, b</sup></b>	<b>Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens</b>
Anteil an Patienten mit <i>UE</i> , die zum Abbruch der Studienmedikation führten	RR = 6,67 [0,36; 125,02]; p = 0,2410	Kein statistisch signifikanter Unterschied
Anteil an Patienten mit <i>UE</i> , die zum Tod führten	Während der <i>RCP</i> sind in beiden Behandlungsarmen keine Patienten verstorben.	Kein statistisch signifikanter Unterschied
<b>Jegliche UE nach SOC und PT<sup>e</sup></b>		
<i>SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>	RR = 0,42 [0,19; 0,90]; p = 0,0258	Kein klinisch relevanter Unterschied
<i>PT Anämie</i>	RR = 0,09 [0,00; 1,52]; p = 0,0239	Kein klinisch relevanter Unterschied
<i>SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>		
<i>PT Diarrhö</i>	RR = 8,56 [1,14; 64,47]; p = 0,0146	Hinweis auf einen geringen Nachteil
<i>SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>		
<i>PT Erythem an der Injektionsstelle</i>	RR = 14,29 [0,84; 242,02]; p = 0,0119	Kein klinisch relevanter Unterschied
<i>SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i>	RR = 2,17 [1,00; 4,71]; p = 0,0491	Kein klinisch relevanter Unterschied
<i>SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i>	RR = 0,14 [0,02; 1,05]; p = 0,0272	Kein klinisch relevanter Unterschied
<b>Schwere UE nach SOC und PT<sup>e</sup></b>		
In der <i>RCP</i> der PEGASUS-Studie sind keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich <i>Schwerer UE</i> nach SOC und PT zwischen den Behandlungsarmen aufgetreten.		
<b>SUE nach SOC und PT<sup>e</sup></b>		
In der <i>RCP</i> der PEGASUS-Studie sind keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich <i>SUE</i> nach SOC und PT zwischen den Behandlungsarmen aufgetreten.		
<b>UE von besonderem Interesse<sup>f</sup></b>		
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>		
Jegliche UE	RR = 1,14 [0,56; 2,33]; p = 0,8045	Kein statistisch signifikanter Unterschied
<b>Reaktionen an der Injektionsstelle</b>		
Jegliche UE	RR = 14,27 [1,98; 102,95]; p = 0,0001	Hinweis auf einen beträchtlichen Nachteil
<b>Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion</b>		
Jegliche UE	RR = 10,46 [1,42; 77,29]; p = 0,0034	Hinweis auf einen beträchtlichen Nachteil

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Pegcetacoplan vs. Eculizumab Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert <sup>a, b</sup>	Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens
<b>Weitere UE</b>		
Anzahl an thrombotischen Ereignissen	Während der RCP traten in beiden Behandlungsarmen keine thrombotischen Ereignisse auf.	Kein statistisch signifikanter Unterschied
Anzahl an kardiovaskulären Ereignissen	Während der RCP traten in beiden Behandlungsarmen keine kardiovaskulären Ereignisse auf.	Kein statistisch signifikanter Unterschied
Anzahl an Patienten mit Hospitalisierungen	RR = 1,11 [0,41; 3,01]; p = 1,000	Kein statistisch signifikanter Unterschied
<b>Gesamtfazit zur Sicherheit</b>		<b>Kein Unterschied zu Eculizumab</b>
<p>Für die Ableitung des medizinischen Zusatznutzens wird der Datenschnitt vom 24.02.2020 herangezogen.</p> <p>a: Das RR (inkl. p-Wert) wurde mittels exaktem Fisher's Test berechnet. Es wird das zweiseitige 95 %-Wald-KI dargestellt.</p> <p>b: Der <math>\Delta</math>LS-Mean wurde anhand eines MMRM berechnet, das feste kategoriale Effekte für die Behandlungsgruppe, die Studienvsiste, Stratifizierungsvariablen (basierend auf der Transfusions-Vorgeschichte und der Thrombozytenzahl) und die Interaktion zwischen Studienvsiste und Behandlungsgruppe sowie die kontinuierliche, feste Kovariate des Hb-Wertes zu Baseline enthält.</p> <p>c: Im Pegcetacoplan-Arm kam es jedoch zu einer Abnahme des LDH-Wertes während der RCP, sodass der mittlere LDH-Wert zu Woche 16 (<math>189,11 \pm 78,05</math> U/l) im Normbereich (100 - 247 U/l) lag, während im Eculizumab-Arm zu Woche 16 der Wert (<math>353,19 \pm 477,50</math> U/l) weiterhin außerhalb des Normbereiches lag.</p> <p>d: Für die Ableitung des Zusatznutzens werden nur die Skalen des Fragebogens herangezogen, bei denen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen beobachtet wurde.</p> <p>e: Für die Ableitung des medizinischen Zusatznutzens werden UE nach SOC und PT herangezogen, bei denen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen beobachtet wurde.</p> <p>f: Für die Ableitung des medizinischen Zusatznutzens werden die UE von besonderem Interesse nach Schweregrad herangezogen, bei denen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen beobachtet wurde.</p> <p>Abkürzungen: <math>\Delta</math>: Differenz; %: Prozent, EORTC QLQ-C30: <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30</i>; FACIT: <i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy</i>; Hb: Hämoglobin; KI: Konfidenzintervall; l: Liter; LASA: <i>Linear Analogue Self-Assessment</i>; LDH: Laktatdehydrogenase; LS: <i>Least Square</i>; MCID: kleinster klinisch relevanter Unterschied; MMRM: gemischtes Modell für wiederholte Messungen; PT: bevorzugter Begriff; RCP: randomisierte kontrollierte Phase; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; U: Einheit; UE: Unerwünschtes Ereignis; vs.: versus.</p>		

**Mortalität**

Todesfälle wurden in der PEGASUS-Studie im Rahmen der Sicherheitsanalysen erhoben und werden im vorliegenden Dossier in der Nutzendimension Sicherheit dargestellt.

**Morbidität**

In der RCP der PEGASUS-Studie konnte für den Endpunkt Transfusionsfreiheit ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pegcetacoplan gezeigt werden (RR = 5,55 [2,63; 11,71];  $p < 0,0001$ ), welcher einem Zusatznutzen von erheblichem Ausmaß entspricht. So konnte bei insgesamt 85,4 % der Patienten unter Pegcetacoplan während der RCP eine vollständige Transfusionsfreiheit erreicht werden, während unter Eculizumab lediglich 15,4 % der Patienten transfusionsfrei waren. Auch in der Langzeitbeobachtung waren 81,6 % der Patienten, die über die 32-wöchige OLP ihre Pegcetacoplan-Behandlung fortsetzten, transfusionsfrei. Dies verdeutlicht, dass die Transfusionsfreiheit unter Pegcetacoplan eine nachhaltige und langanhaltende Verbesserung darstellt.

Mit diesen Ergebnissen im Einklang zeigten in der RCP der PEGASUS-Studie 75,6 % der Patienten unter Pegcetacoplan ein *Hb-Ansprechen* und 34,1 % wiesen eine *Hb-Wert-Normalisierung* auf, während unter Eculizumab kein Patient ein *Hb-Ansprechen* oder eine *Hb-Wert-Normalisierung* aufwies (RR = 60,00 [3,80; 947,95];  $p < 0,0001$  bzw. RR = 27,62 [1,70; 447,75];  $p < 0,0001$ ). Aufgrund der hohen Bedeutung des Hb-Werts für die Therapie der PNH ergibt sich hieraus ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Für den Endpunkt FACIT (*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy*)-Fatigue Skala zeigten mit 73,2 % mehr Patienten unter Pegcetacoplan eine *Verbesserung des FACIT-Fatigue-Scores* um eine MCID (kleinster klinisch relevanter Unterschied, *Minimal Clinically Important Difference*) von  $\geq 3$  Punkten als Patienten unter Eculizumab, bei denen es nur 28,2 % waren (RR = 2,59 [1,52; 4,42];  $p = 0,0001$ ). Auch für die EORTC QLQ-C30 (*European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30*) Symptomskalen zeigte die Studie einen signifikanten Vorteil zugunsten von Pegcetacoplan. So war bei den Skalen Fatigue und Dyspnoe für 68,3 % bzw. 48,8 % der Patienten unter Pegcetacoplan eine Verbesserung um eine MCID von  $\geq 10$  Punkten nachweisbar, während es im Vergleichsarm nur 33,3 % bzw. 23,1 % waren (RR = 2,05 [1,25; 3,35];  $p = 0,0034$ ; RR = 2,11 [1,10; 4,06];  $p = 0,0210$ ). Die Ergebnisse der patientenberichteten Endpunkte *FACIT-Fatigue-Skala* und *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* stellen somit einen Hinweis auf einen Zusatznutzen von beträchtlichem bis erheblichem Ausmaß dar.

### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

Die hohe Wirksamkeit von Pegcetacoplan spiegelt sich auch in den Ergebnissen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität über die patientenberichteten Fragebögen EORTC QLQ-C30 und die LASA-Skala (*Linear Analogue Self-Assessment*) wider. So konnte eine Verbesserung des EORTC QLQ-C30 Scores um eine MCID von  $\geq 10$  Punkten zugunsten von Pegcetacoplan bei den Skalen Allgemeiner Gesundheitszustand (56,1 % vs. 12,8 %; RR = 4,38 [1,85; 10,36];  $p < 0,0001$ ), Rollenfunktion (46,3 % vs. 23,1 %; RR = 2,01 [1,04; 3,89];  $p = 0,0364$ ) und Physische Funktion (58,5 % vs. 17,9 %; RR = 3,26 [1,59; 6,69];  $p = 0,0002$ ) aufgezeigt werden. Im Einklang hiermit wurden beim LASA-Score signifikante Vorteile zugunsten von Pegcetacoplan beim Responsekriterium von  $\geq 15$  % der Skalenspannweite für das Aktivitätslevel (51,2 % vs. 15,4 %; RR = 3,33 [1,50; 7,37];  $p = 0,0009$ ), die Fähigkeit alltägliche Aktivitäten durchzuführen (48,8 % vs. 17,9 % (RR = 2,72 [1,30; 5,70];  $p = 0,0046$ ), die Generelle Lebensqualität (46,3 % vs. 10,3 %; RR = 4,52 [1,60; 12,10],  $p = 0,0004$ ) und letztlich auch für den Gesamtscore (48,8 % vs. 12,8 %; RR = 3,80 [1,58; 9,14];  $p = 0,0007$ ) belegt. Somit deutet insgesamt die Mehrheit der Skalen der zwei Instrumente zur Erhebung der Lebensqualität auf einen Zusatznutzen von beträchtlichem bis erheblichem Ausmaß gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab hin.

### ***Sicherheit***

In der *RCP* der PEGASUS-Studie lagen bei den meisten UE keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor. Lediglich für die Gesamtrate der *UE jeglichen Grades ohne krankheitsbezogene Ereignisse* wurden signifikant mehr Ereignisse unter Pegcetacoplan beobachtet. Ein Großteil dieser UE lassen sich auf Ereignisse im Zusammenhang mit einer Injektion und somit auf den Applikationsweg von Pegcetacoplan zurückführen. Bei diesen *Reaktionen an der Injektionsstelle* und *Reaktionen in Zusammenhang mit einer Infusion* handelte es sich um überwiegend *Milde UE*. Zudem traten die Reaktionen vorrangig zu Beginn der PEGASUS-Studie auf und nahmen im weiteren Studienverlauf deutlich ab. Kein Ereignis führte zu einem Abbruch der Studie.

Bei Betrachtung der UE auf *SOC-* und *PT-Ebene* zeigten sich für das *PT Diarrhö* signifikant häufiger Ereignisse unter Pegcetacoplan. Es handelte sich dabei allerdings ausschließlich um milde Einzelepisoden, deren Häufigkeit im weiteren Studienverlauf abnahm. Für die indikationstypischen UE der *SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* und des *PT Anämie* konnten hingegen unabhängig vom Schweregrad statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Pegcetacoplan beobachtet werden.

Es traten keine thrombotischen und kardiovaskulären Ereignisse während der *RCP* auf. Für die *Anzahl an Patienten mit Hospitalisierungen* lagen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor.

Während der *RCP* traten in beiden Behandlungsarmen keine Todesfälle auf. Während der *OLP* kam es zu einem Todesfall bedingt durch eine Infektion mit dem Schweren Akuten Respiratorischen Syndrom Coronavirus Typ 2 (SARS-CoV-2).

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit PNH, die nach Behandlung mit einem C5-Inhibitor für mindestens 3 Monate nach wie vor anämisch sind.	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Der medizinische Nutzen und der medizinische Zusatznutzen von Pegcetacoplan (Aspaveli<sup>®</sup>) für die Behandlung erwachsener Patienten mit PNH, die nach Behandlung mit einem C5-Inhibitor für mindestens 3 Monate nach wie vor anämisch sind, gilt gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V durch die Zulassung aufgrund des OD-Status von Pegcetacoplan als belegt. Für die Beleglage und Quantifizierung des medizinischen Zusatznutzens von Pegcetacoplan im vorliegenden Anwendungsgebiet werden gemäß § 35b Abs. 1 SGB V patientenrelevante Endpunkte aus den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit herangezogen.

Die zugrundeliegende Evidenz basiert auf der pivotalen PEGASUS-Studie. Die in der PEGASUS-Studie untersuchte Studienpopulation wird von der Zulassung abgedeckt (Zielpopulation). Die dargestellten Endpunktergebnisse der PEGASUS-Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit von Pegcetacoplan sind somit geeignet für die Ableitung von Zusatznutzenaussagen.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Behandlung der PNH mit Pegcetacoplan zeigte in der PEGASUS-Studie im Vergleich zu Eculizumab eine deutlich bessere Wirksamkeit hinsichtlich:

- der Transfusionsfreiheit
- des Hb-Ansprechens und der Hb-Wert-Normalisierung
- der Linderung der Fatigue
- der Verbesserung der Lebensqualität

bei einem mit Eculizumab vergleichbaren Nebenwirkungsprofil.

Die PNH ist durch eine chronische Hämolyse charakterisiert, die zu lebensbedrohlichen Anämien führen kann und Erythrozytenkonzentrat (EK)-Transfusionen unvermeidbar macht. Selbst unter Therapie mit C5-Inhibitoren besteht für bis zu 36 % der Patienten auch weiterhin ein Bedarf an zusätzlichen Transfusionen. In der PEGASUS-Studie konnte belegt werden, dass Pegcetacoplan im Vergleich zu dem C5-Inhibitor Eculizumab eine erheblich höhere Transfusionsfreiheit bei den PNH-Patienten erzielt (85,4 % vs. 15,4 %) und die Verbesserung anhaltend stabil bleibt. Die Vermeidung von EK-Transfusionen wird als relevanter und anzustrebender Therapieerfolg gewertet und insbesondere die langfristige Transfusionsfreiheit ist für den Patienten von hoher Relevanz, da das Risiko von Folgekomplikation durch die Vermeidung von EK-Transfusionen nachhaltig verringert werden kann und die Lebensqualität gesteigert wird.

PNH-Patienten haben einen erworbenen Gendefekt in den blutbildenden Stammzellen des Knochenmarks, wodurch es zur Hämolyse der Erythrozyten kommt. Die Hämolyse kann intravasal als auch extravasal stattfinden und beide Wege werden durch Pegcetacoplan gehemmt, wodurch anämische Hb-Werte im Serum normalisiert werden konnten. Damit konnte eine patientenrelevante Verbesserung der Krankheitslast der PNH erreicht werden. Das Therapieansprechen bei PNH-Patienten wird neben dem Hb-Wert auch anhand der Retikulozytenzahl und des LDH-Wertes beurteilt. Bei 78,0 % der Patienten unter Pegcetacoplan konnte eine Normalisierung der Retikulozytenzahl beobachtet werden; ein Indikator für die intra- und extravasale Hämolyse. Zudem wurde unter Pegcetacoplan im Vergleich zu Eculizumab im Mittel der Normbereich des LDH-Wertes erreicht, was unterstreicht, dass unter Pegcetacoplan die intravasale Hämolyse stärker vermindert wird. Der Einfluss von Pegcetacoplan auf diese beiden Laborparameter unterstützt die Beobachtung, dass Pegcetacoplan eine inhibierende Wirkung sowohl auf die intra- als auch auf die extravasale Hämolyse hat.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

PNH-Patienten sind aufgrund von krankheitsassoziierten Symptomen, insbesondere der Fatigue, stark in ihrer Lebensqualität beeinträchtigt. Durch die Verringerung der Symptomatik wird die Krankheitslast der Patienten reduziert und die Lebensqualität der Patienten kann gesteigert werden. Bei der PNH ist insbesondere die Verringerung von Hämolyse und die Vermeidung von Transfusionen mit einer Verbesserung der Lebensqualität assoziiert. So hat sich unter Pegcetacoplan die Krankheitssymptomatik, allen voran die Fatigue und der allgemeine Gesundheitszustand, signifikant verbessert und es wurde insgesamt eine verbesserte gesundheitsbezogene Lebensqualität erreicht. Unter Pegcetacoplan können die Patienten sich besser konzentrieren, ihrer Arbeit und ihren Freizeitbeschäftigungen nachgehen sowie körperlich aktiver sein. Dies bedeutet eine deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer für die Patienten spürbaren Linderung der Erkrankung.

Das Nebenwirkungsprofil von Pegcetacoplan ist im Gesamtbild mit dem von Eculizumab vergleichbar und zeigt nur wenige Nachteile im Bereich der *Milden UE*. Pegcetacoplan weist somit ein gut kontrollierbares Sicherheitsprofil ähnlich dem eines C5-Inhibitors auf. Insgesamt bleibt die hohe Wirksamkeit und Sicherheit von Pegcetacoplan über den gesamten Zeitraum der Langzeitbehandlung von 48 Wochen erhalten und führt zu einer anhaltenden verbesserten Krankheitskontrolle.

**Fazit**

Durch die Etablierung von Pegcetacoplan im deutschen Versorgungskontext ist eine relevante Verbesserung der Therapieoptionen für erwachsene Patienten mit PNH, die nach Behandlung mit einem C5-Inhibitor für mindestens 3 Monate nach wie vor anämisch sind, zu erwarten. Die Behandlungslücke, welche durch die Therapie mit einem C5-Inhibitor bei diesen Patienten verbleibt, kann damit geschlossen werden. Der hohe Stellenwert von Pegcetacoplan für die Behandlung der PNH zeigt sich auch in der frühzeitigen Berücksichtigung des Wirkstoffs bereits vor seiner Erstausschüttung in der Onkopedia Leitlinie: So sehen die Autoren der Leitlinie für die Studienpopulation eine klare Überlegenheit von Pegcetacoplan im Vergleich zu Eculizumab bei der Verbesserung der Anämie, der Transfusionsfreiheit und auch hinsichtlich der Lebensqualität der Patientinnen. Die positiven Aspekte der Behandlung mit Pegcetacoplan spiegeln sich auch in der hohen Teilnahme an der optionalen *OLE-Studie* wider, bei der die Patienten die Behandlung mit Pegcetacoplan fortsetzten. Dies schließt ebenfalls Patienten ein, die während der *RCP* Eculizumab erhielten und in der *OLP* auf die Behandlung mit Pegcetacoplan umgestellt wurden.

Aufgrund der hohen Effektivität bezüglich des Erreichens relevanter Therapieziele im Anwendungsgebiet in Kombination mit einem gut kontrollierbaren Sicherheitsprofil ergibt sich für das vorliegende Anwendungsgebiet von Pegcetacoplan im Vergleich zum C5-Inhibitor Eculizumab insgesamt ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

## 1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)*

Die PNH ist eine seltene und potenziell lebensgefährliche Erkrankung des Blutes, welche durch einen erworbenen Gendefekt in den blutbildenden Stammzellen des Knochenmarks ausgelöst wird. Im Laufe der Erkrankung werden primär Erythrozyten durch unregulierte Aktivierung des Komplementsystems mittels extra- und intravasaler Hämolyse zerstört.

Klinisch ist die PNH maßgeblich durch eine Anämie gekennzeichnet, die im Zusammenspiel mit variablen Charakteristika wie Fatigue, Dyspnoe, Herzrasen, Thromboseneigung sowie der namensgebenden paroxysmalen nächtlichen Dunkelfärbung des Urins (Hämoglobinurie) auftritt.

Die aktuelle Standardbehandlung bei symptomatischen Patienten mit hämolytischer Anämie ist die Behandlung mit einem C5-Inhibitor (Eculizumab bzw. Ravulizumab). Allerdings leidet ein hoher Anteil der PNH-Patienten weiterhin unter Hämolysen, da C5-Inhibitoren aufgrund ihres Wirkmechanismus nur die intravasale Hämolyse beeinflussen, wohingegen die extravasale Hämolyse unbehandelt bleibt. Eine Krankenkassendatenanalyse konnte zeigen, dass insgesamt 78 % der Patienten unter C5-Inhibition trotz ihrer Behandlung noch unter einer Anämie leiden. Die Onkopedia Leitlinie Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie der Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) empfiehlt bei einer klinisch relevanten extravasalen Hämolyse unter C5-Inhibitor-Therapie die Behandlung mit Pegcetacoplan.

Die Zielpopulation von Pegcetacoplan ergibt sich aus der Zulassung. Das Anwendungsgebiet umfasst erwachsene Patienten mit PNH, die nach Behandlung mit einem C5-Inhibitor für mindestens 3 Monate nach wie vor anämisch sind. Für die Behandlung mit Pegcetacoplan kommen dabei alle erwachsenen Patienten mit PNH infrage, die nach einer mindestens 3-monatigen Behandlung mit C5-Inhibitoren weiterhin anämisch sind.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)*

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die aktuelle Standardbehandlung bei symptomatischen Patienten mit hämolytischer Anämie ist die Behandlung mit einem C5-Inhibitor (Eculizumab bzw. Ravulizumab) in Kombination mit supportiven Therapiemaßnahmen.

Bei den C5-Inhibitoren handelt es sich um monoklonale Antikörper, die spezifisch an den Komplementfaktor C5 binden und so die komplementvermittelte intravasale Hämolyse blockieren, wohingegen die extravasale Hämolyse unbehandelt bleibt.

Zwar ist unter Behandlung mit einem C5-Inhibitor eine deutliche Therapieverbesserung gegenüber den nichtmedikamentösen Therapieoptionen gegeben, allerdings kommt es dennoch zu extravasalen und residuellen intravasalen Hämolysen. Diese Hämolysen führen dazu, dass eine Vielzahl von Patienten weiterhin unter schwerwiegenden Anämien mit erhöhter Transfusionsbedürftigkeit sowie einer ausgeprägten Fatigue leiden und eine verringerte Lebensqualität aufweisen.

Therapien, die sowohl die intra- als auch die extravasale Hämolyse beeinflussen, sind derzeit nicht verfügbar. PNH-Patienten, die trotz Behandlung mit einem C5-Inhibitor weiterhin anämisch sind, können aktuell nur mit nicht zulassungskonformen Dosisescalationen und additiven supportiven Therapiemaßnahmen therapiert werden. Hieraus ergibt sich ein hoher ungedeckter therapeutischer Bedarf.

Diese Behandlungslücke wird durch Pegcetacoplan geschlossen, da dieser als C3-Inhibitor im Komplementsystem proximal der C5-Inhibition ansetzt und im Gegensatz zu C5-Inhibitoren sowohl die intra- als auch die extravasale Hämolyse hemmt.

Durch den Einsatz von Pegcetacoplan konnte somit bei der Mehrheit der Patienten eine langfristige Transfusionsfreiheit erzielt werden, wodurch das Risiko mit transfusions-assoziierten, teilweise schwerwiegenderen Komplikationen gesenkt werden kann. Zudem konnte durch Pegcetacoplan der Hb-Wert langfristig normalisiert, die Anzahl an Durchbruchhämolysen reduziert, die Fatigue deutlich verringert und die Lebensqualität verbessert werden. Pegcetacoplan weist zudem ein gutes Sicherheitsprofil ähnlich dem eines C5-Inhibitors auf.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit PNH, die nach Behandlung mit einem C5-Inhibitor für mindestens 3 Monate nach wie vor anämisch sind.	326 (193 - 516)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patienten mit PNH, die nach Behandlung mit einem C5-Inhibitor für mindestens 3 Monate nach wie vor anämisch sind.	Erwachsene Patienten mit PNH, die nach Behandlung mit einem C5-Inhibitor für mindestens 3 Monate nach wie vor anämisch sind.	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen	326 (193 - 516)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

## 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit PNH, die nach Behandlung mit einem C5-Inhibitor für mindestens 3 Monate nach wie vor anämisch sind.	424.994,05 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patienten mit PNH, die nach Behandlung mit einem C5-Inhibitor für mindestens 3 Monate nach wie vor anämisch sind.	nicht zutreffend <sup>b</sup>	nicht zutreffend <sup>b</sup>	nicht zutreffend <sup>b</sup>

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  
b: Pegcetacoplan ist ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung, dessen medizinischer Zusatznutzen nach § 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt. Da die Bewertung eines Arzneimittels mit OD-Status per Definition auf der Zulassungsstudie basiert, ist eine Bestimmung der zVT nicht notwendig.  
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)*

Bei der Anwendung von Pegcetacoplan (Aspaveli®) sind die Vorgaben der Fachinformation zu berücksichtigen.

Pegcetacoplan kann von medizinischem Fachpersonal gegeben oder vom Patienten oder von einer Betreuungsperson nach entsprechender Unterweisung verabreicht werden. Vor Beginn einer Selbstverabreichung muss der Patient von qualifiziertem medizinischem Fachpersonal in Bezug auf die Infusionstechnik, die Verwendung einer Spritzeninfusionspumpe, das Führen eines Therapieprotokolls, die Erkennung möglicher Nebenwirkungen und die Maßnahmen, die im Falle von Nebenwirkungen zu ergreifen sind, unterwiesen werden.

### Dosierung

Pegcetacoplan wird zweimal wöchentlich als subkutane (s. c.) Infusion von 1.080 mg mit einer handelsüblichen Spritzeninfusionspumpe, die Dosen von bis zu 20 ml abgeben kann, verabreicht. Die zweimal wöchentliche Dosis muss an Tag 1 und Tag 4 jeder Behandlungswoche verabreicht werden. In den ersten vier Wochen wird Pegcetacoplan als zweimal wöchentliche s. c. Dosen von 1.080 mg zusätzlich zur aktuellen Dosis des C5-Inhibitors des Patienten verabreicht, um das Risiko für eine Hämolyse bei abruptem Absetzen der Behandlung zu minimieren. Nach vier Wochen muss der Patient den C5-Inhibitor absetzen und anschließend die Pegcetacoplan Behandlung als Monotherapie fortsetzen. Die Behandlung soll lebenslang fortgesetzt werden, außer das Absetzen ist klinisch angezeigt.

Wenn eine Dosis von Pegcetacoplan versäumt wird, sollte sie so bald wie möglich nachgeholt werden. Anschließend sollte das normale Behandlungsintervall wieder eingehalten werden.

Das Dosierungsschema kann auf 1.080 mg alle drei Tage geändert werden, wenn ein Patient einen LDH-Spiegel von mehr als dem zweifachen der oberen Normgrenze hat.

**Anforderungen vor Behandlungsbeginn**

Vor der Behandlung mit Pegcetacoplan ist bei Patienten mit bekannter Impfanamnese sicherzustellen, dass die Patienten Impfstoffe gegen bekapselte Bakterien, darunter *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* Serotypen A, C, W, Y und B sowie *Haemophilus influenzae* Typ B in den letzten zwei Jahren vor Beginn der Therapie mit Pegcetacoplan erhalten haben. Bei Patienten ohne bekannte Impfanamnese müssen die erforderlichen Impfungen mindestens zwei Wochen vor Erhalt der ersten Dosis von Pegcetacoplan verabreicht werden. Falls eine sofortige Therapie angezeigt ist, müssen die erforderlichen Impfstoffe so bald wie möglich verabreicht werden, und der Patient muss bis zwei Wochen nach der Impfung mit geeigneten Antibiotika behandelt werden. Die Verabreichung von Pegcetacoplan erfolgt nur dann, wenn der Patient gegen *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* und *Haemophilus influenzae* geimpft ist und/oder eine Antibiotikaphylaxe in Übereinstimmung mit den nationalen Richtlinien erhält.

**Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen Pegcetacoplan oder Hilfsstoffe. Die Therapie darf nicht bei Patienten mit nicht ausgeheilter Infektion mit bekapselten Bakterien wie *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* und *Haemophilus influenzae* eingeleitet werden sowie bei Patienten ohne aktuellen Impfschutz gegen diese Bakterien, es sein denn, sie erhalten eine geeignete Antibiotikaphylaxe bis zwei Wochen nach der Impfung.

**Weitere Informationen**

Es gibt keine Hinweise darauf, dass besondere Vorsichtsmaßnahmen bei der Behandlung von älteren Menschen erforderlich sind.

Die Anwendung von Pegcetacoplan während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen. Es wird empfohlen, das Stillen während der Behandlung mit Pegcetacoplan einzustellen.

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen werden keine Dosisanpassung empfohlen, da nicht davon ausgegangen wird, dass eine Leberfunktionsstörung die Clearance von Pegcetacoplan beeinflusst.

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

Bei der Verwendung von Pegcetacoplan wurden bisher keine Fälle von Überdosierung berichtet.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen, da der therapeutisch bedeutsame Zusatznutzen die gesamte Patientenpopulation umfasst.