

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 (neues Anwendungsgebiet: Paroxysmale
Nächtliche Hämoglobinurie, nicht vorbehandelte Patienten)

Vom 22. November 2024

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 22. November 2024 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 T. Monat JJJJ (BAnz AT TT.MM.JJJJ BX) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Pegcetacoplan gemäß dem Beschluss vom 15. September 2022 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

Pegcetacoplan

Beschluss vom: 22. November 2024

In Kraft getreten am: 22. November 2024

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 6. Mai 2024):

Aspaveli wird angewendet als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die eine hämolytische Anämie haben.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 22. November 2024):

Aspaveli wird angewendet als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die eine hämolytische Anämie haben und keine vorherige Therapie mit einem Komplementinhibitor erhalten haben.

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 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 eine hämolytische Anämie haben und keine vorherige Therapie mit einem Komplementinhibitor erhalten haben

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 eine hämolytische Anämie haben und keine vorherige Therapie mit einem Komplementinhibitor erhalten haben

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 Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

Studie PRINCE:

Studiendesign - offene RCT der Phase III [Crossover Studie]

- Screening-Periode (bis 4 Wochen)
- Randomisiert kontrollierte Periode (RCP, 26 Wochen)
- Safety-Follow-up (8 Wochen) oder Open-Label-Extensionsphase

Vergleich - Pegcetacoplan vs. Standard of Care (26-wöchige RCP)

¹ Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 2. September 2024) und dem Amendment zur Dossierbewertung vom 29. Oktober 2024 sofern nicht anders indiziert.

Mortalität

Endpunkt	Pegcetacoplan		Standard of Care		Intervention vs. Kontrolle
	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
Mortalität					
	35	1 (2,9)	18	1 (5,6)	k. A.

Morbidität

Endpunkt	Pegcetacoplan		Standard of Care		Intervention vs. Kontrolle
	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert
Stabilisierung des Hb-Werts bis Woche 26 (co-primärer Studienendpunkt, ergänzend dargestellt)					
Non-Responder	35	5 (14,3)	18	18 (100)	k. A. 0,0001

Endpunkt	Pegcetacoplan			Standard of Care			Intervention vs. Kontrolle
			Veränderung zu Woche x			Veränderung zu Woche x	
	N ^a	MW (SD)	LS mean (SE)	N ^a	MW (SD)	LS mean (SE)	LS mean difference [95 %-KI] p-Wert
Veränderung des LDH-Werts in Woche 26 (co-primärer Studienendpunkt, ergänzend dargestellt)							
<i>Baseline</i>							
	35	2.151 (909)	-	18	1.946 (1004)	-	-
<i>Woche 26</i>							
	35	205 (90)	-1.871 (101)	18	1.535 (752)	-400 (313)	-1.470 [-2.113, -827] < 0,0001

Endpunkt	Pegcetacoplan		Standard of Care		Intervention vs. Kontrolle
	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert
Transfusionsfreiheit (ergänzend dargestellt) ^d					
Personen ohne Transfusion	35	32 (91,4)	18	4 (22,2)	4,11 [1,98; 17,35] < 0,0001

Endpunkt	Pegcetacoplan		Standard of Care		Intervention vs. Kontrolle
	N ^a	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^b <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N ^a	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^b <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^c
FACIT-Fatigue (Zeit bis zur ersten Verschlechterung, Veränderung um 15 % der Skalenspannweite) ^e					
	35	n. a. 6 (17,1)	18	14,36 [n. a.; n. a.] 9 (50,0)	0,19 [0,07; 0,56]; 0,003

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Pegcetacoplan		Standard of Care		Intervention vs. Kontrolle
	N ^a	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^b <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N ^a	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] ^b <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^c
EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur ersten Verschlechterung, Veränderung um ≥ 10 Punkte) ^g					
Rollenfunktion	35	n. a. 7 (20,0)	18	4,14 [4,14; 4,29] 11 (61,1)	0,18 [0,07; 0,49]; < 0,001
Emotionale Funktion	35	n. a. 6 (17,1)	18	n. a. 3 (16,7)	0,91 [0,22; 3,81]; 0,90
Physische Funktion	35	n. a. 6 (17,1)	18	n. a. 6 (33,3)	0,39 [0,12; 1,24]; 0,11
Kognitive Funktion	35	n. a. 11 (31,4)	18	8,14 [4,14; 16,43] 12 (66,7)	0,26 [0,11; 0,60]; 0,002
Soziale Funktion	35	n. a. 8 (22,9)	18	n. a. 7 (38,9)	0,46 [0,17; 1,28]; 0,14

Allgemeiner Gesundheitsstatus / Lebensqualität	35	n. a. 7 (20,0)	18	n. a. 7 (38,9)	0,35 [0,12; 1,03]; 0,06
Linear Analog Scale Assessment (LASA) (Zeit bis zur ersten Verschlechterung, Veränderung um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite) ^h					
Aktivitätslevel	35	n. a. 6 (17,1)	18	n. a. 6 (33,3)	0,33 [0,11; 1,05]; 0,06
Fähigkeit, alltägliche Aktivitäten durchzuführen	35	n. a. 7 (20,0)	18	n. a. 6 (33,3)	0,32 [0,11; 0,98]; 0,046
Generelle Lebensqualität	35	n. a. 5 (14,3)	18	n. a. 7 (38,9)	0,19 [0,06; 0,62]; 0,006

Nebenwirkungen (Sicherheitspopulation)

Endpunkt	Pegcetacoplan		Standard of Care		Intervention vs. Kontrolle
	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)					
	35	28 (80,0)	18	12 (66,7)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	35	3 (8,6)	18	3 (16,7)	0,46 [0,09; 2,34] 0,35
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4)					
	35	3 (8,6)	18	2 (11,1)	0,68 [0,11; 4,15] 0,67
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen					
	35	0	18	n. a.	k. A.
Schwere unerwünschte Ereignisse nach MedDRA (mit einer Inzidenz $\geq 5\%$ in einem Studienarm und statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen; SOC und PT)					
Es liegen keine geeigneten Daten vor.					
SUEs nach MedDRA (mit einer Inzidenz $\geq 5\%$ in einem Studienarm und statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen; SOC und PT)					
Es liegen keine geeigneten Daten vor.					
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (mit statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen)					
Es liegen keine geeigneten Daten vor.					
a) ITT-Population der Studie PRINCE. Die ITT-Population entspricht gleichzeitig der Sicherheitspopulation. b) Kaplan-Meier-Schätzer mit 95%-KI nach Brookmeyer-Crowley.					

- c) HR mit p-Wert berechnet mit einem Cox-Regressionsmodell mit „Behandlung“ und „Anzahl an EK-Transfusionen“ (< 4; ≥ 4) als Stratifikationsfaktoren.
- d) Berechnung unter Einschluss der Escape-Patientinnen und -Patienten, in der lediglich der Erhalt einer Transfusion als Non-Response gewertet wurde. Zusätzlich wurden Personen, die die Studie an Tag 1 abbrachen, als Non-Responder gewertet. Unstratifizierte Analyse mit RR 95% -KI (inkl. p-Wert) berechnet mittels exaktem Fisher's Test.
- e) Skala von 0 bis 52. Höhere Werte zeigen geringere Beschwerden an.
- f) Skala von 0 bis 100. Höhere Werte zeigen eine stärkere Symptomatik an.
- g) Skala von 0 bis 100. Höhere Werte zeigen einen besseren Gesundheitszustand bzw. eine bessere Funktionalität an.
- h) Skala jeweils von 0 bis 100. Höhere Werte zeigen eine bessere Funktionalität/Lebensqualität an.

Verwendete Abkürzungen:

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Core 30; FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue Scale; HR = Hazard Ratio; ITT: Intention to Treat; k. A.: keine Angabe; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. a.: nicht anwendbar; vs. = versus

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

Erwachsene mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die eine hämolytische Anämie haben und keine vorherige Therapie mit einem Komplementinhibitor erhalten haben

ca. 100 - 425 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: 23. Juli 2024):

https://www.ema.europa.eu/de/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 eine hämolytische Anämie haben und keine vorherige Therapie mit einem Komplementinhibitor erhalten haben

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Pegcetacoplan	376 581,28 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. November 2024)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

Erwachsene mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die eine hämolytische Anämie haben und keine vorherige Therapie mit einem Komplementinhibitor erhalten haben

- Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

III. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 22. November 2024 in Kraft.

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

Berlin, den 22. November 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken