



Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

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

Pegcetacoplan

Vom 15. September 2022

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage.....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	4
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels	4
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	10
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	10
2.4	Therapiekosten.....	10
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	12
4.	Verfahrensablauf.....	12
5.	Beschluss	14
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	23
B.	Bewertungsverfahren	29
1.	Bewertungsgrundlagen	29
2.	Bewertungsentscheidung.....	29
2.1	Nutzenbewertung	29
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	30
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	31
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	36
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	37

4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	37
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	39
5.1	Stellungnahme der Swedish Orphan Biovitrum GmbH	39
5.2	Stellungnahme von Dr. Jens Panse, Uniklinik RWTH Aachen	125
5.3	Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH.....	133
5.4	Stellungnahme von Prof. Dr. med. Schubert	138
5.5	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGTI)	143
5.6	Stellungnahme der Alexion Pharma Germany GmbH	153
5.7	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO).....	157
5.8	Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	182
D.	Anlagen.....	186
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	186

A. Tragende Gründe und Beschluss

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.

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.

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

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 Zusatznutzen 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

5. Beschluss



Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Pegcetacoplan (Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie, vorbehandelte Patienten)

Vom 15. September 2022

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

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

Pegcetacoplan

Beschluss vom: 15. September 2022
In Kraft getreten am: 15. September 2022
BANz AT 11.11.2022 B2

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 13. Dezember 2021):

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

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

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

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

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

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

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Pegcetacoplan:

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

Studienergebnisse nach Endpunkten:²

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

² Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 1. Juli 2022) und dem Amendment zur Dossierbewertung des G-BA sofern nicht anders indiziert.

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.
<p>Erläuterungen:</p> <p>↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied</p> <p>∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.</p> <p>n. b.: nicht bewertbar</p>		

Studie PEGASUS

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

Vergleich: - Pegcetacoplan vs. Eculizumab (16-wöchige randomisiert kontrollierte Periode)

Mortalität

Endpunkt	Pegcetacoplan		Eculizumab		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Gesamtüberleben	41	0 (0)	39	0 (0)	-

Morbidität

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

Endpunkt	Pegcetacoplan		Eculizumab		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Fähigkeit, alltägliche Aktivitäten durchzuführen	41	20 (48,8)	39	7 (17,9)	2,72 [1,30; 5,70] 0,0046 AD = 30,9 %
Generelle Lebensqualität	41	19 (46,3)	39	4 (10,3)	4,52 [1,69; 12,10] 0,0004 AD = 36,0 %
Verschlechterung um ≥ 15 % der Skalenspannweite					
Aktivitätslevel	41	7 (17,1)	39	8 (20,5)	0,83 [0,33; 2,08] 0,7785
Fähigkeit, alltägliche Aktivitäten durchzuführen	41	8 (19,5)	39	12 (30,8)	0,63 [0,29; 1,38] 0,3055
Generelle Lebensqualität	41	10 (24,4)	39	8 (20,5)	1,19 [0,52; 2,70] 0,7910
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen/Allgemeiner Gesundheitszustand					
Verbesserung um ≥ 10 Punkte					
Allgemeiner Gesundheitszustand	41	23 (56,1)	39	5 (12,8)	4,38 [1,85; 10,36] <0,0001 AD = 43,3 %
Rollenfunktion	41	19 (46,3)	39	9 (23,1)	2,01 [1,04; 3,89] 0,0364 AD = 23,2 %
Emotionale Funktion	41	14 (34,1)	39	11 (28,2)	1,21 [0,63; 2,33] 0,6338
Physische Funktion	41	24 (58,5)	39	7 (17,9)	3,26 [1,59; 6,69] 0,0002 AD = 40,6 %
Kognitive Funktion	41	14 (34,1)	39	6 (15,4)	2,22 [0,95; 5,19] 0,0715
Soziale Funktion	41	18 (43,9)	39	13 (33,3)	1,32 [0,75; 2,31]

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

Nebenwirkungen

Endpunkt	Pegcetacoplan		Eculizumab		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)					
	41	36 (87,8)	39	34 (84,6)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	41	7 (17,1)	39	6 (15,4)	1,11 [0,41; 3,01] 1,0000
Schwere unerwünschte Ereignisse ^b					
	41	8 (19,5)	39	5 (12,8)	1,52 [0,54; 4,25]

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

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

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

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

Verwendete Abkürzungen:

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

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

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

ca. 190 – 520 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

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

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

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

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

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

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

Berlin, den 15. September 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesanzeiger

Herausgegeben vom
Bundesministerium der Justiz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung

Veröffentlicht am Freitag, 11. November 2022
BAnz AT 11.11.2022 B2
Seite 1 von 6

Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Pegcetacoplan
(Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie, vorbehandelte Patienten)

Vom 15. September 2022

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

I.

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

Pegcetacoplan

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 13. Dezember 2021):

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

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

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

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

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

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

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Pegcetacoplan:

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

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Die Daten sind nicht bewertbar.
Morbidität	n. b.	Die Daten sind nicht bewertbar.

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



Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Die Daten sind nicht bewertbar.
Nebenwirkungen	n. b.	Die Daten sind nicht bewertbar.

Erläuterungen:

↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
 ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
 ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
 ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
 ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
 ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
 n. b.: nicht bewertbar

Studie PEGASUS

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

Mortalität

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

Morbidität

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



Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Pegcetacoplan		Eculizumab		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD)*

Linear Analog Scale Assessment (LASA)

Verbesserung um ≥ 15 % der Skalenspannweite

Aktivitätslevel	41	21 (51,2)	39	6 (15,4)	3,33 [1,50; 7,37] 0,0009 AD = 35,8 %
Fähigkeit, alltägliche Aktivitäten durchzuführen	41	20 (48,8)	39	7 (17,9)	2,72 [1,30; 5,70] 0,0046 AD = 30,9 %
Generelle Lebensqualität	41	19 (46,3)	39	4 (10,3)	4,52 [1,69; 12,10] 0,0004 AD = 36,0 %

Verschlechterung um ≥ 15 % der Skalenspannweite

Aktivitätslevel	41	7 (17,1)	39	8 (20,5)	0,83 [0,33; 2,08] 0,7785
Fähigkeit, alltägliche Aktivitäten durchzuführen	41	8 (19,5)	39	12 (30,8)	0,63 [0,29; 1,38] 0,3055
Generelle Lebensqualität	41	10 (24,4)	39	8 (20,5)	1,19 [0,52; 2,70] 0,7910

EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen/Allgemeiner Gesundheitszustand

Verbesserung um ≥ 10 Punkte

Allgemeiner Gesundheitszustand	41	23 (56,1)	39	5 (12,8)	4,38 [1,85; 10,36] < 0,0001 AD = 43,3 %
Rollenfunktion	41	19 (46,3)	39	9 (23,1)	2,01 [1,04; 3,89] 0,0364 AD = 23,2 %
Emotionale Funktion	41	14 (34,1)	39	11 (28,2)	1,21 [0,63; 2,33] 0,6338
Physische Funktion	41	24 (58,5)	39	7 (17,9)	3,26 [1,59; 6,69] 0,0002 AD = 40,6 %
Kognitive Funktion	41	14 (34,1)	39	6 (15,4)	2,22 [0,95; 5,19] 0,0715
Soziale Funktion	41	18 (43,9)	39	13 (33,3)	1,32 [0,75; 2,31] 0,3663



Verschlechterung um ≥ 10 Punkte

Allgemeiner Gesundheitszustand	41	9 (22,0)	39	16 (41,0)	0,54 [0,27; 1,07] 0,0915
Rollenfunktion	41	10 (24,4)	39	16 (41,0)	0,59 [0,31; 1,15] 0,1527
Emotionale Funktion	41	11 (26,8)	39	13 (33,3)	0,80 [0,41; 1,58] 0,6276
Physische Funktion	41	6 (14,6)	39	8 (20,5)	0,71 [0,27; 1,87] 0,5640
Kognitive Funktion	41	10 (24,4)	39	15 (38,5)	0,63 [0,32; 1,24] 0,2292
Soziale Funktion	41	7 (17,1)	39	11 (28,2)	0,61 [0,26; 1,40] 0,2890

Nebenwirkungen

Endpunkt	Pegcetacoplan		Eculizumab		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko (95 %-KI) p-Wert Absolute Differenz (AD)*
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)					
	41	36 (87,8)	39	34 (84,6)	–
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	41	7 (17,1)	39	6 (15,4)	1,11 [0,41; 3,01] 1,0000
Schwere unerwünschte Ereignisse ^b					
	41	8 (19,5)	39	5 (12,8)	1,52 [0,54; 4,25] 0,5478
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen					
	41	3 (7,3)	39	0 (0)	6,67 [0,36; 125,02] 0,2410
SUE (Inzidenz ≥ 5 %) SOC					
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	41	2 (4,9)	39	4 (10,3)	0,48 [0,09; 2,45] 0,4261
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	41	1 (2,4)	39	2 (5,1)	0,48 [0,04; 5,04] 0,6108



Schwere UE^b (Inzidenz $\geq 5\%$)

SOC

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	41	3 (7,3)	39	4 (10,3)	0,71 [0,17; 2,99] 0,7087
----------------------------------------------	----	---------	----	----------	--------------------------------

UE von besonderem Interesse jeglichen Schweregrades

SOC

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	41	12 (29,3)	39	10 (25,6)	1,14 [0,56; 2,33] 0,8045
Reaktion an der Injektionsstelle	41	15 (36,6)	39	1 (2,6)	14,27 [1,98; 102,95] 0,0001
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	41	11 (26,8)	39	1 (2,6)	10,46 [1,42; 77,29] 0,0034

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

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

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

Verwendete Abkürzungen:

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

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

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

ca. 190 – 520 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

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

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

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

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt



II.

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

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

Berlin, den 15. September 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

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 wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 28. März 2022 ein Dossier zum Wirkstoff Pegcetacoplan eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA und die vom IQWiG erstellte Bewertung der Angaben in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen wurden am 1. Juli 2022 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Vom G-BA wurde mit Datum vom 24. August 2022 ein Amendment zur Dossierbewertung erstellt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung und der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S. 2, 92 Abs. 3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pegcetacoplan (Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie, vorbehandelte Patienten)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Pegcetacoplan
- **Handelsname:** Aspaveli
- **Therapeutisches Gebiet:** Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie (Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Swedish Orphan Biovitrum GmbH
- **Orphan Drug:** ja

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.04.2022
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.07.2022
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.07.2022
- **Beschlussfassung:** Mitte September 2022
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 1 VerfO
Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2022-04-01-D-770)

Modul 1

(PDF 469,00 kB)

Modul 2

(PDF 501,32 kB)

Modul 3

(PDF 1,66 MB)

Modul 4

(PDF 10,29 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Nutzenbewertung

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/812/>

01.07.2022 - Seite 1 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pegcetacoplan (Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie, vorbehandelte Pat
Die Nutzenbewertung wurde am 01.07.2022 veröffentlicht:

Nutzenbewertung G-BA

(PDF 1,24 MB)

Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen IQWiG

(PDF 290,18 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.07.2022
 - Mündliche Anhörung: 08.08.2022
- Bitte melden Sie sich bis zum 01.08.2022 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word

(Word 57,50 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.07.2022** elektronisch bevorzugt über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Pegcetacoplan - 2022-04-01-D-770*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 08.08.2022 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 01.08.2022 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte September 2022). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pegcetacoplan (Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie, vorbehandelte Pat
Zugehörige Verfahren

Letzte Änderungen | als RSS-Feed

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 8. August 2022 um 10:48 Uhr beim Gemeinsamen
Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Pegcetacoplan**

Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie¹**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Swedish Orphan Biovitrum GmbH	22.07.2022
PD Dr. Jens Panse, UK RWTH Aachen	13.07.2022
Novartis Pharma GmbH	18.07.2022
Prof. Dr. Jörg Schubert, ELBLANDKLINIKEN Riesa	18.07.2022
DGTI -Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie	22.07.2022
Alexion Pharma Germany GmbH	21.07.2022
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO)*	24.07.2022
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.07.2022

* verfristet

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Swedish Orphan Biovitrum GmbH						
Herr Hohmann	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Dr. Hüging	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Rost	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Herr Dr. Mechelke	ja	ja	nein	nein	nein	ja
PD Dr. Jens Panse, Uniklinik RWTH Aachen						
Herr Dr. Panse	nein	ja	ja	ja	ja	nein
Novartis Pharma GmbH						
Frau Dr. Meyer	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Frau Dr. Howe	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Prof. Dr. Jörg Schubert, Elblandkliniken Riesa						
Herr Prof. Dr. Schubert	nein	ja	ja	nein	ja	nein
DGTI -Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie						
Herr Prof. Dr. Schrezenmeier	ja	ja	ja	ja	nein	nein
Frau Dr. Höchsmann	nein	ja	ja	ja	nein	nein

Alexion Pharma Germany GmbH						
Frau Emmermann	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Dr. Salmen	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO)						
Herr Prof. Dr. Wörmann	nein	nein	nein	nein	nein	nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Herr Dr. Rasch	ja	nein	nein	nein	nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Datum	22. Juli 2022
Stellungnahme zu	Pegcetacoplan (Aspaveli®) Gemeinsamer Bundesausschuss, Berlin 2022 Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Datum der Veröffentlichung: 01. Juli 2022
Stellungnahme von	Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Swedish Orphan Biovitrum GmbH nimmt nachfolgend Stellung zu der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zum Wirkstoff Pegcetacoplan (Aspaveli®) zur Behandlung der paroxysmalen nächtlichen Hämoglobinurie (PNH) bei Erwachsenen, die nach Behandlung mit einem C5-Inhibitor für mindestens 3 Monate nach wie vor anämisch sind [1, 2].</p> <p>Pegcetacoplan wurde am 22.05.2017 durch die Europäische Kommission zu einem Orphan Drug (OD) erklärt [3]. Der OD-Status wurde am 13.12.2021 durch den Ausschuss für Arzneimittel für seltene Leiden (COMP) im Rahmen der Zulassung erneut bestätigt [4]. Der medizinische Nutzen und der medizinische Zusatznutzen von Pegcetacoplan gilt gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V durch die Zulassung aufgrund des OD-Status des Arzneimittels als belegt [5]. Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens im zuvor genannten Anwendungsgebiet ist gemäß § 35a SGB V im Verhältnis zur Vergleichstherapie der pivotalen PEGASUS-Studie zu bewerten.</p> <p>Bei der PEGASUS-Studie 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 [6].</p> <p>Die Studie gliedert sich in eine 4-wöchige <i>Run-In</i>-Phase, gefolgt von einer 16-wöchigen, randomisierten kontrollierten Phase (<i>RCP</i>) und einer sich anschließenden einarmigen 32-wöchigen <i>Open-Label</i>-Phase (<i>OLP</i>). Während der <i>Run-In</i>-Phase erhielten alle Patienten eine</p>	<p>Die allgemeinen Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen. Zu den spezifischen Aspekten siehe weiter unten.</p>

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Kombinationstherapie aus Pegcetacoplan und Eculizumab. In der <i>RCP</i> erfolgte je nach Randomisierung eine Monotherapie mit Pegcetacoplan oder Eculizumab. In der anschließenden <i>OLP</i> wurden alle Patienten mit einer Pegcetacoplan-Monotherapie behandelt, wobei Patienten mit Eculizumab-Behandlung in der <i>RCP</i> erneut vorab eine 4-wöchige <i>Run-in</i>-Phase zur Umstellung auf die Pegcetacoplan-Monotherapie erhielten [6].</p> <p>Die Erkrankung PNH ist charakterisiert durch eine chronische Hämolyse, welche zu lebensbedrohlichen Anämien führen kann und bei vielen Patienten die Gabe von Erythrozytenkonzentrat (EK)-Transfusionen zur Behandlung der Anämie erforderlich macht [7, 8]. Darüber hinaus ist bei PNH-Patienten die Lebensqualität stark beeinträchtigt. Dies ist unter anderem durch eine ausgeprägte krankheitsbezogene Fatigue bedingt, welche die Patienten in ihrem alltäglichen Leben massiv einschränkt [9]. Ein relevanter und anzustrebender Therapieerfolg ist daher, die Hämolyse zu reduzieren, hierdurch die Gabe von EK-Transfusionen zu vermeiden und die krankheitsassoziierten Symptome wie die Fatigue zu reduzieren, wodurch die Lebensqualität der Patienten gesteigert werden kann.</p> <p>Die aktuelle Erstlinienbehandlung bei symptomatischen Patienten mit hämolytischer PNH ist die Behandlung mit einem C5-Inhibitor [7]. Allerdings leidet ein großer Anteil der PNH-Patienten trotz C5-Inhibitor-Therapie weiterhin sowohl unter extravasalen als auch unter residuellen intravasalen Hämolysen [10-13]. So besteht unter Therapie mit C5-Inhibitoren für bis zu 36 % der Patienten auch weiterhin ein Bedarf an zusätzlichen Transfusionen [9-11, 14-17]. In der PEGASUS-Studie konnte hingegen belegt werden, dass Pegcetacoplan im Vergleich zu dem C5-Inhibitor Eculizumab eine erheblich höhere Transfusionsfreiheit bei den</p>	

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>PNH-Patienten erzielt (mehr als 80 % vs. ca. 15 %) und die Verbesserung über bis zu 48 Wochen anhaltend stabil bleibt.</p> <p>Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass es unter Pegcetacoplan gegenüber dem C5-Inhibitor Eculizumab zu einer drastischen und klinisch relevanten Verringerung der Symptomatik insbesondere der Fatigue kommt (53,7 % bei Pegcetacoplan vs. 7,7 % bei Eculizumab erreichten eine Verbesserung der Fatigue³), wodurch die Krankheitslast der Patienten reduziert wird und ihre Lebensqualität gesteigert werden kann. Das Nebenwirkungsprofil von Pegcetacoplan ist im Gesamtbild mit dem von Eculizumab vergleichbar. Pegcetacoplan weist somit ein gutes Sicherheitsprofil ähnlich dem eines C5-Inhibitors auf.</p> <p>Insgesamt bleibt die hohe Wirksamkeit und Sicherheit von Pegcetacoplan über den gesamten Zeitraum der Langzeitbehandlung von 48 Wochen erhalten und führt zu einer anhaltenden Verbesserung der Krankheitskontrolle.</p> <p>Durch die Etablierung von Pegcetacoplan – dem ersten und einzigen zugelassenen C3-Inhibitor zur Behandlung der PNH – im deutschen Versorgungskontext ist eine relevante Verbesserung der Therapie 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. Pegcetacoplan bringt daher für die betroffenen Patienten einen enormen Zusatznutzen mit sich.</p>	

³ FACIT-Fatigue Skala; Responder-Analyse zu Woche 16 mit Verbesserung um ≥ 15 % der Skalenspannweite (8 Punkte) verglichen mit der Baseline.

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>In seiner Nutzenbewertung weist der G-BA für erwachsene Patienten mit PNH, die nach Behandlung mit einem C5-Inhibitor für mindestens 3 Monate nach wie vor anämisch sind, in der Gesamtschau positive Effekte von Pegcetacoplan gegenüber Eculizumab für den Endpunkt Fatigue (erhoben anhand des FACIT-Fatigue Fragebogens) und für Endpunkte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (erhoben anhand einer LASA) aus. Darüber hinaus stellt der G-BA eine Gleichwertigkeit von Pegcetacoplan mit dem C5-Inhibitor Eculizumab in Bezug auf die Mortalität, das Auftreten thrombotischer bzw. kardiovaskulärer Ereignisse und hinsichtlich schwerer UE, SUE und UE, die zum Therapieabbruch führen, fest [2].</p> <p>Nach Ansicht des G-BA ergeben sich anhand des Studiendesigns und der Auswertung der Analysen jedoch verschiedene Aspekte, welche die Aussagesicherheit der vorliegenden Studie für die Nutzenbewertung einschränken [2].</p> <p>Die Swedish Orphan Biovitrum GmbH geht in der vorliegenden Stellungnahme auf die vom G-BA genannten Kritikpunkte ein. Dabei wird insbesondere auf die Auswirkungen von Effekten der Kombinationstherapie aus der <i>Run-in</i>-Phase (<i>Run-In</i>-Effekte) auf die Ergebnisse der <i>RCP</i> eingegangen. Ergebnisse aus neu vorgelegten Verlaufsanalysen zeigen hierbei, dass <i>Run-In</i>-Effekte nur gering ausfallen und die Ergebnisse zu Woche 16 nicht beeinflussen. Darüber hinaus nimmt die Swedish Orphan Biovitrum GmbH zu den folgenden spezifischen Aspekten Stellung:</p> <p>1) Aspekte zum Studiendesign</p> <ul style="list-style-type: none">• verwendete Datenschnitte der PEGASUS-Studie	

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none">• Protokolländerungen nach Studienbeginn• Erzeugung der Randomisierungssequenz <p>2) Operationalisierung, Patientenrelevanz und Validität von Endpunkten</p> <ul style="list-style-type: none">• Transfusionsfreiheit• EORTC QLQ-C30 in der Indikation PNH• Zeitpunkt der Erhebung EORTC QLQ-C30- und FACIT-Fatigue-Fragebogens innerhalb einer Studiensite• Definition der Unerwünschten Ereignisse (UE) von besonderem Interesse• Zuordnung der UE zu den einzelnen Studienperioden <p>3) <i>Run-In</i>-Effekte der Kombinationstherapie auf die <i>RCP</i></p> <ul style="list-style-type: none">• Auswirkung der <i>Run-In</i>-Effekte• Auswertungszeitpunkte der Responderanalysen im Dossier <p>4) Nachreichung zusätzlicher Analysen</p> <ul style="list-style-type: none">• Umgang mit fehlenden Werten in den Responderanalysen zur Verschlechterung• Hedges' g aus MMRM-Analysen	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 28 Z. 18 ff	<p>Aspekte zum Studiendesign</p> <p>1) <i>Verwendete Datenschnitte der PEGASUS-Studie</i></p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Nutzenbewertung des G-BA:</p> <p><i>„Die unterschiedlichen Angaben zum Datum des primären Datenschnittes im Studienbericht und im Modul 4 des Dossiers konnten nicht nachvollzogen werden und es bleibt unklar, ob sich die Datenschnitte vom 24.12.2019 (Auswertungen der RCP im Studienbericht) bzw. 24.02.2020 (Auswertungen der RCP im Dossier) unterscheiden.“</i></p> <p><u>Ergänzende Informationen:</u></p> <p>Für die PEGASUS-Studie wurden die in Tabelle 1 beschriebenen Datenschnitte erhoben.</p>	<p>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.</p>

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)								
<p><i>Tabelle 1: Datenschnitte der PEGASUS-Studie</i></p> <table border="1" data-bbox="293 715 1207 1241"> <thead> <tr> <th data-bbox="293 715 506 762">Datenschnitt</th> <th data-bbox="506 715 1207 762">Begründung des Datenschnitts</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="293 762 506 879">1. Datenschnitt zum 24.02.2020</td> <td data-bbox="506 762 1207 879">16 Wochen Daten der <i>RCP</i>, die im Dossier für die Ableitung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Pegcetacoplan herangezogen wurden.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 879 506 1031">2. Datenschnitt zum 23.09.2020</td> <td data-bbox="506 879 1207 1031">32 Wochen Daten der <i>OLP</i>. Dieser Datenschnitt wurde nicht im Dossier präsentiert, da der Datenschnitt nicht prädefiniert war. Zudem liegt für diesen Datenschnitt kein Studienbericht vor und der dritte Datenschnitt erfolgte relativ zeitnah.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 1031 506 1241">3. Datenschnitt zum 06.11.2020</td> <td data-bbox="506 1031 1207 1241">Finaler Datenabschluss der 16 Wochen Daten der <i>RCP</i> und der 32 Wochen Daten der <i>OLP</i>. Der Datenschnitt wurde im Dossier als ergänzende Darstellung der 16 Wochen Daten der <i>RCP</i> und zur Darstellung der Langzeitbeobachtung mit Pegcetacoplan während der <i>OLP</i> sowie der Umstellung von Eculizumab auf Pegcetacoplan während der <i>OLP</i> herangezogen.</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="293 1262 1207 1366">Gemäß Studienprotokoll sollten die Ergebnisse der 16-wöchigen <i>RCP</i> in einem Studienreport berichtet werden (Woche 16-CSR), nachdem alle Studienteilnehmer ihre Visite zu Woche 16 abgeschlossen hatten.</p>			Datenschnitt	Begründung des Datenschnitts	1. Datenschnitt zum 24.02.2020	16 Wochen Daten der <i>RCP</i> , die im Dossier für die Ableitung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Pegcetacoplan herangezogen wurden.	2. Datenschnitt zum 23.09.2020	32 Wochen Daten der <i>OLP</i> . Dieser Datenschnitt wurde nicht im Dossier präsentiert, da der Datenschnitt nicht prädefiniert war. Zudem liegt für diesen Datenschnitt kein Studienbericht vor und der dritte Datenschnitt erfolgte relativ zeitnah.	3. Datenschnitt zum 06.11.2020	Finaler Datenabschluss der 16 Wochen Daten der <i>RCP</i> und der 32 Wochen Daten der <i>OLP</i> . Der Datenschnitt wurde im Dossier als ergänzende Darstellung der 16 Wochen Daten der <i>RCP</i> und zur Darstellung der Langzeitbeobachtung mit Pegcetacoplan während der <i>OLP</i> sowie der Umstellung von Eculizumab auf Pegcetacoplan während der <i>OLP</i> herangezogen.
Datenschnitt	Begründung des Datenschnitts									
1. Datenschnitt zum 24.02.2020	16 Wochen Daten der <i>RCP</i> , die im Dossier für die Ableitung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Pegcetacoplan herangezogen wurden.									
2. Datenschnitt zum 23.09.2020	32 Wochen Daten der <i>OLP</i> . Dieser Datenschnitt wurde nicht im Dossier präsentiert, da der Datenschnitt nicht prädefiniert war. Zudem liegt für diesen Datenschnitt kein Studienbericht vor und der dritte Datenschnitt erfolgte relativ zeitnah.									
3. Datenschnitt zum 06.11.2020	Finaler Datenabschluss der 16 Wochen Daten der <i>RCP</i> und der 32 Wochen Daten der <i>OLP</i> . Der Datenschnitt wurde im Dossier als ergänzende Darstellung der 16 Wochen Daten der <i>RCP</i> und zur Darstellung der Langzeitbeobachtung mit Pegcetacoplan während der <i>OLP</i> sowie der Umstellung von Eculizumab auf Pegcetacoplan während der <i>OLP</i> herangezogen.									

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Dafür sollte die Datenbank für alle Visiten bis einschließlich Woche 16 bereinigt werden.</p> <p>Das im Woche 16-CSR angegebene Datum zum <i>Data Lock Date</i> (24. Dezember 2019) entspricht hierbei dem formalen Datum, an dem das Data-Management festlegte, welche Daten für die Analysen des Woche 16-CSR herangezogen werden sollen. Daten, die nach dem 24. Dezember 2019 erhoben wurden, wurden für die Analysen des Woche 16-CSR nicht berücksichtigt. Nach diesem <i>Data Lock</i> am 24. Dezember 2019 wurden noch die zusätzlichen EKG-(Elektrokardiogramm) und ADA (Anti-Drug-Antibodies)-Daten von einem externen Anbieter übermittelt und es erfolgte eine Prüfung aller Daten auf Plausibilität, um den korrekten Datenstand für die Woche 16-Analysen gewährleisten zu können.</p> <p>Die Extraktion der Studiendaten einschließlich der vollständigen EKG- und ADA-Daten aus der Datenbank (<i>Data Cut</i>) erfolgte gemäß technischer Dokumentation (<i>Analysis Data Review Guide</i>) am 24. Februar 2020. Die ADaM (Analysis Data Model)-Datensätze für die primäre Analyse basieren demnach auf dem Datenschnitt vom 24. Februar 2020.</p> <p>Auch der CSR zu den 48 Wochen-Analysen benennt den <i>Data Cut</i> für den Woche 16-CSR als den 24. Februar 2020.</p>	

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 14 Z. 21 ff	<p><i>“Data for the 16-week randomized controlled period (RCP) analyses of the 24 February 2020 data cut, presented in the Study APL2-302 Clinical Study Report, Week 16 Analysis, dated 15 May 2020 (henceforth known as the 16-week CSR) [...]”</i> [[18] Seite 33]</p> <p>Bei den unterschiedlichen Angaben zum Datum des primären Datenschnitts handelt es sich demnach um zwei unterschiedliche Phasen desselben Datenschnitts und nicht um zwei verschiedene Datenschnitte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Data Lock Date</i> am 24. Dezember 2019: organisatorisches Datum, das den Zeitpunkt definiert, ab dem keine weiteren Daten für die Auswertung zu Woche 16 herangezogen werden. Die von einem externen Anbieter erhobenen EKG- und ADA-Daten wurden angefordert. Eine Datenbankbereinigung (Plausibilitätsprüfung) und Datenextraktion fand erst nach diesem Datum statt. • <i>Data Cut Date</i> am 24. Februar 2020: Datum der Extraktion der Datensätze, die für die Analysen im Woche 16-CSR und für die Dossieranalysen herangezogen wurden. 	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
	<p>2) Protokolländerungen nach Studienbeginn</p> <p><u>Anmerkung:</u> Nutzenbewertung des G-BA: <i>„Das Original-Studienprotokoll vom 30.03.2018 wurden anhand von 5 Amendments geändert, wobei bereits das erste Amendment vom 21.08.2018 nach Einschluss bzw. Screening der/des ersten Studienteilnehmenden am 14.06.2018 in Kraft trat. Es liegen keine Angaben dazu vor, wie viele Patientinnen und Patienten jeweils unter den verschiedenen Protokoll-Amendments eingeschlossen und untersucht wurden. Basierend auf dem Datum der Woche-16-Visite der/s letzten Studienteilnehmenden (14.11.2019) waren mindestens zur Einführung des Protokoll-Amendments 5 (06.05.2020) bereits alle Studienteilnehmenden eingeschlossen.“</i></p> <p><u>Ergänzende Informationen:</u> Tabelle 2: relevante Protokolländerungen der PEGASUS-Studie</p> <table border="1" data-bbox="293 1157 1202 1374"> <thead> <tr> <th>Amendment</th> <th>Wesentliche Änderungen</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Amendment 1 vom 21.08.2018</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> • Studienteilnehmende, deren Studieneignung bestätigt wurde, durften zu jedem Zeitpunkt mit Visite 2 fortfahren, statt mind. 2 Wochen zu warten. • Ergänzung der Definition des Studienendes </td> </tr> </tbody> </table>	Amendment	Wesentliche Änderungen	Amendment 1 vom 21.08.2018	<ul style="list-style-type: none"> • Studienteilnehmende, deren Studieneignung bestätigt wurde, durften zu jedem Zeitpunkt mit Visite 2 fortfahren, statt mind. 2 Wochen zu warten. • Ergänzung der Definition des Studienendes 	<p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
Amendment	Wesentliche Änderungen					
Amendment 1 vom 21.08.2018	<ul style="list-style-type: none"> • Studienteilnehmende, deren Studieneignung bestätigt wurde, durften zu jedem Zeitpunkt mit Visite 2 fortfahren, statt mind. 2 Wochen zu warten. • Ergänzung der Definition des Studienendes 					

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)								
	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="293 528 501 683"></td> <td data-bbox="501 528 1202 683"> <ul style="list-style-type: none"> • Ergänzung eines Einschlusskriterium hinsichtlich des Body Mass Indexes (BMI \leq 40 kg/m²) • Änderung des Einschlusskriterium zur absoluten Retikulozytenzahl von > 1,5x ULN auf > 1,0x ULN </td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 683 501 770">Amendment 2 vom 13.12.2018</td> <td data-bbox="501 683 1202 770"> <ul style="list-style-type: none"> • Verlängerung des Screening-Zeitraums von 4 auf bis zu 8 Wochen (Woche -12 bis Woche -4). </td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 770 501 1235">Amendment 3 vom 08.02.2019</td> <td data-bbox="501 770 1202 1235"> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung in den Randomisierungsstrata von <ul style="list-style-type: none"> ○ Anzahl transfundierter EK-Einheiten innerhalb der letzten 12 Monate von Tag -28 (< 3; \geq 3) und ○ Thrombozytenzahl zum Screening (< 100.000; \geq 100.000) auf <ul style="list-style-type: none"> ○ Anzahl der EK-Transfusionen innerhalb von 12 Monaten vor Tag -28 (< 4; \geq 4) ○ Thrombozytenzahl zum Screening (< 100.000; \geq 100.000) • Änderung des BMI-Einschlusskriteriums von \leq 40 kg/m² auf \leq 35 kg/m² </td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 1235 501 1399">Amendment 4 vom 16.08.2019</td> <td data-bbox="501 1235 1202 1399"> <ul style="list-style-type: none"> • Klarstellung zu den Erfordernissen der <i>S. pneumoniae</i>-Impfung • Klarstellung zur Erhebung der Transfusionsanamnese vor Randomisierung </td> </tr> </table>		<ul style="list-style-type: none"> • Ergänzung eines Einschlusskriterium hinsichtlich des Body Mass Indexes (BMI \leq 40 kg/m²) • Änderung des Einschlusskriterium zur absoluten Retikulozytenzahl von > 1,5x ULN auf > 1,0x ULN 	Amendment 2 vom 13.12.2018	<ul style="list-style-type: none"> • Verlängerung des Screening-Zeitraums von 4 auf bis zu 8 Wochen (Woche -12 bis Woche -4). 	Amendment 3 vom 08.02.2019	<ul style="list-style-type: none"> • Änderung in den Randomisierungsstrata von <ul style="list-style-type: none"> ○ Anzahl transfundierter EK-Einheiten innerhalb der letzten 12 Monate von Tag -28 (< 3; \geq 3) und ○ Thrombozytenzahl zum Screening (< 100.000; \geq 100.000) auf <ul style="list-style-type: none"> ○ Anzahl der EK-Transfusionen innerhalb von 12 Monaten vor Tag -28 (< 4; \geq 4) ○ Thrombozytenzahl zum Screening (< 100.000; \geq 100.000) • Änderung des BMI-Einschlusskriteriums von \leq 40 kg/m² auf \leq 35 kg/m² 	Amendment 4 vom 16.08.2019	<ul style="list-style-type: none"> • Klarstellung zu den Erfordernissen der <i>S. pneumoniae</i>-Impfung • Klarstellung zur Erhebung der Transfusionsanamnese vor Randomisierung 	
	<ul style="list-style-type: none"> • Ergänzung eines Einschlusskriterium hinsichtlich des Body Mass Indexes (BMI \leq 40 kg/m²) • Änderung des Einschlusskriterium zur absoluten Retikulozytenzahl von > 1,5x ULN auf > 1,0x ULN 									
Amendment 2 vom 13.12.2018	<ul style="list-style-type: none"> • Verlängerung des Screening-Zeitraums von 4 auf bis zu 8 Wochen (Woche -12 bis Woche -4). 									
Amendment 3 vom 08.02.2019	<ul style="list-style-type: none"> • Änderung in den Randomisierungsstrata von <ul style="list-style-type: none"> ○ Anzahl transfundierter EK-Einheiten innerhalb der letzten 12 Monate von Tag -28 (< 3; \geq 3) und ○ Thrombozytenzahl zum Screening (< 100.000; \geq 100.000) auf <ul style="list-style-type: none"> ○ Anzahl der EK-Transfusionen innerhalb von 12 Monaten vor Tag -28 (< 4; \geq 4) ○ Thrombozytenzahl zum Screening (< 100.000; \geq 100.000) • Änderung des BMI-Einschlusskriteriums von \leq 40 kg/m² auf \leq 35 kg/m² 									
Amendment 4 vom 16.08.2019	<ul style="list-style-type: none"> • Klarstellung zu den Erfordernissen der <i>S. pneumoniae</i>-Impfung • Klarstellung zur Erhebung der Transfusionsanamnese vor Randomisierung 									

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
	<table border="1" data-bbox="295 529 1205 858"> <tr> <td data-bbox="295 529 497 769"></td> <td data-bbox="497 529 1205 769"> <ul style="list-style-type: none"> • Aktualisierung der Kriterien zur Dosisanpassung von Pegcetacoplan, sodass eine Dosiseskulation von Pegcetacoplan auf 1.080 mg jeden dritten Tag unmittelbar dann erfolgt, nachdem der LDH-Wert 2,0x ULN einmal überschritten hat (anstatt nachdem diese Überschreitung an 2 konsekutiven Erhebungen mit mind. einer Woche Abstand gemessen wurde). </td> </tr> <tr> <td data-bbox="295 769 497 858">Amendment 5 vom 06.05.2020</td> <td data-bbox="497 769 1205 858"> <ul style="list-style-type: none"> • Aktualisierungen der Schweregrad-Klassifikation von unerwünschten Ereignissen </td> </tr> </table> <p data-bbox="295 874 1205 1225">Die im Protokollamendment 1 vom 21.08.2018 festgelegte Ergänzung des Einschlusskriteriums eines <i>Body Mass Indexes</i> (BMI) von $\leq 40 \text{ kg/m}^2$ wurde auf Grundlage von Pharmakokinetik (PK)-Studien eingeführt, welche zeigten, dass das Körpergewicht bzw. der BMI relevante Kovariaten für die Exposition mit Pegcetacoplan darstellen. Von den zum Zeitpunkt der Protokolländerung bereits eingeschlossenen Patienten, wies allerdings keiner einen BMI $> 40 \text{ kg/m}^2$ auf. Dementsprechend hatte die nachträgliche Einführung dieses Einschlusskriteriums keinen Einfluss auf die Ergebnisse der Studie.</p> <p data-bbox="295 1241 1205 1385">Von der Änderung des Einschlusskriteriums zur absoluten Retikulozytenzahl (ARC) von $> 1,5x \text{ ULN}$ auf $> 1,0x \text{ ULN}$ war nur einer der bereits rekrutierten Studienteilnehmer betroffen. Die Änderung wurde vorgenommen, da davon ausgegangen wurde, dass eine ARC</p>		<ul style="list-style-type: none"> • Aktualisierung der Kriterien zur Dosisanpassung von Pegcetacoplan, sodass eine Dosiseskulation von Pegcetacoplan auf 1.080 mg jeden dritten Tag unmittelbar dann erfolgt, nachdem der LDH-Wert 2,0x ULN einmal überschritten hat (anstatt nachdem diese Überschreitung an 2 konsekutiven Erhebungen mit mind. einer Woche Abstand gemessen wurde). 	Amendment 5 vom 06.05.2020	<ul style="list-style-type: none"> • Aktualisierungen der Schweregrad-Klassifikation von unerwünschten Ereignissen 	
	<ul style="list-style-type: none"> • Aktualisierung der Kriterien zur Dosisanpassung von Pegcetacoplan, sodass eine Dosiseskulation von Pegcetacoplan auf 1.080 mg jeden dritten Tag unmittelbar dann erfolgt, nachdem der LDH-Wert 2,0x ULN einmal überschritten hat (anstatt nachdem diese Überschreitung an 2 konsekutiven Erhebungen mit mind. einer Woche Abstand gemessen wurde). 					
Amendment 5 vom 06.05.2020	<ul style="list-style-type: none"> • Aktualisierungen der Schweregrad-Klassifikation von unerwünschten Ereignissen 					

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>> 1,0x ULN in Verbindung mit einer Thrombozytenzahl > 50.000/mm³ ein ausreichend adäquater Marker dafür ist, dass das Knochenmark der Patienten in Folge einer chronischen Hämolyse noch aktiv war. Durch die vorhandene Knochenmarkaktivität konnte eine aplastische Anämie, welche die Wirksamkeits- und Sicherheitsergebnisse der Studie beeinträchtigt hätte, ausgeschlossen werden. Der durch die nachträgliche Protokolländerung betroffene Studienteilnehmer wies zum Screening eine ARC im Normalbereich auf und erfüllte somit weder das ursprüngliche noch das geänderte Kriterium. Der Teilnehmer wurde aufgrund dieser erheblichen Protokollverletzung aus der Per Protocol Population ausgeschlossen. Insgesamt ist mit Blick auf diese Protokoll-änderung somit ebenfalls nicht von einer Beeinflussung der Studienergebnisse durch die nachträgliche Änderung auszugehen.</p> <p>Die mit dem Protokollamendment 3 vom 08.02.2019 vorgenommene Änderung der Randomisierungsstrata wurde durchgeführt, um die Patienten hinsichtlich ihrer Transfusionslast besser zwischen den Behandlungsarmen zu verteilen. Bei Patienten mit einem Transfusionsbedarf von mehr als vier EK-Transfusionen in den vorangegangenen zwölf Monaten liegt die Wahrscheinlichkeit, dass der Patient bei unverändertem Krankheitsbild mindestens eine EK-Transfusion während der 16-wöchigen RCP benötigen würde, höher als bei Patienten mit drei Transfusionen in den vorangegangenen zwölf Monaten. Dementsprechend sollte durch die Änderung der Randomisierungsstrata ein ausgeglichenes Verhältnis zwischen</p>	

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Patienten, bei denen während der RCP mindestens ein Transfusionsereignis (≥ 4 Transfusionen innerhalb der letzten zwölf Monate vor Tag -28) auftreten sollte und Patienten, bei denen ein Transfusionsereignis während der RCP weniger wahrscheinlich ist (< 4 Transfusionen innerhalb der letzten zwölf Monate vor Tag -28) geschaffen werden. Durch die darüber hinaus geregelte Begrenzung der Aufnahme von Patienten mit < 4 Transfusionen auf nicht mehr als 50 % der Studienpopulation, wurde außerdem sichergestellt, dass in der PEGASUS-Studie die Wirksamkeit von Pegcetacoplan sowohl bei Patienten mit einer moderaten als auch bei Patienten mit einer erheblichen Transfusionsbelastung bewertet werden konnte. Vierundzwanzig Studienteilnehmer wurden vor der Einführung der neuen Strata auf einen der Behandlungsarme randomisiert (Pegcetacoplan: $n = 13$; Eculizumab: $n = 11$). Diese Studienteilnehmer blieben während der gesamten Studiendauer in der Behandlungsgruppe, der sie ursprünglich zugewiesen worden waren. Alle Teilnehmer (einschließlich derjenigen, die vor dem Protokollamendment 3 randomisiert wurden) wurden für den CSR und die Dossieranalysen nach den neuen Strata < 4 oder ≥ 4 Transfusionen ausgewertet.</p> <p>Die Absenkung des BMI-Einschlusskriteriums von $\leq 40 \text{ kg/m}^2$ auf $\leq 35 \text{ kg/m}^2$ wurde mit dem Protokollamendment 3 beschlossen, da basierend auf PK-Modellen davon auszugehen ist, dass ein BMI $> 35 \text{ kg/m}^2$ zu einer zu geringen Exposition mit Pegcetacoplan und</p>	

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>somit zu einer Unterdosierung führen könnte. Die Änderung betraf allerdings nur einen der bereits in die Studie eingeschlossenen Patienten, sodass davon auszugehen ist, dass die Studienergebnisse nicht durch die nachträgliche Protokolländerung beeinflusst werden.</p> <p>Mit dem Protokollamendment 4 vom 16.08.2019 erfolgte eine Aktualisierung der Kriterien zur Dosisanpassung von Pegcetacoplan. Die Überarbeitung der Kriterien basierte auf neuen Daten zum zeitlichen Zusammenhang des Laktatdehydrogenase (LDH)-Anstiegs mit einer akuten Hämolyse. Die Protokolländerung sollte eine schnelle Reaktion auf akute Hämolyseereignisse ermöglichen, indem eine Dosisescalation bereits nach einmaligem Überschreiten des zweifachen der oberen Normgrenze des LDH-Werts ermöglicht wurde. Da während der 16-wöchigen RCP im Pegcetacoplan-Arm jedoch nur wenige Dosisescalationen (4,9 %) und Abbrüche der Studienmedikation (7,3 %) auftraten, hatte die Änderung keinen signifikanten Einfluss auf die Ergebnisse der Studie.</p> <p>Mit dem Protokollamendment 5 vom 06.05.2020 wurde sechs Monate nach dem Datenschnitt für die RCP und sechs Monate vor dem finalen Datenschnitt eine aktualisierte Schweregrad-Klassifikation eingeführt. Zum Zeitpunkt der Änderung war die Rekrutierung bereits abgeschlossen, sodass die Änderung sämtliche Studienteilnehmer betraf. Wie seitens des G-BA in der Nutzenbewertung angemerkt wurde, sind die Klassifikationskriterien beider Versionen jedoch</p>	

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 31 Z. 11 ff	<p>inhaltlich vergleichbar, sodass die Änderung keinen Einfluss auf die Auswertung der Unerwünschten Ereignisse hat [2].</p> <p>Bei den darüber hinaus getätigten Änderungen des Studienprotokolls nach Studienbeginn, die sich auf die Länge des Screening-Zeitraums oder auf Klarstellungen ungenauer Protokollformulierungen beziehen, ist ebenfalls nicht von einem Einfluss der Änderungen auf die Studienergebnisse auszugehen.</p> <p>Somit kann insgesamt das Fazit gezogen werden, dass die Protokollamendments 1 bis 5 nur einen sehr geringen Anteil an Studienteilnehmern betrafen und somit nicht zu einer Beeinflussung von Studienergebnissen führten.</p> <p>3) Erzeugung der Randomisierungssequenz</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Nutzenbewertung des G-BA:</p> <p><i>„Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz: Unklar^{1, 2)}. 1) Stratifizierte Randomisierung. Angaben zum Verfahren liegen nicht vor. 2) Änderung in den Randomisierungsstrata nach Studienbeginn. Auswirkung nicht abschließend beurteilbar.“</i></p>	<p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Ergänzende Informationen:</u></p> <p>Nach Abschluss der 4-wöchigen <i>Run-in</i>-Phase wurden die Studienteilnehmer nach dem Zufallsprinzip (1:1) auf die Behandlungsarme randomisiert. Die zugrundeliegenden Randomisierungslisten wurden über einen unabhängigen Anbieter erstellt. Dafür wurden die individuellen Randomisierungs-codes über ein zentralisiertes Computersystem mittels <i>Interactive Response Technology (IRT)</i> ohne die Beteiligung der Studienzentren oder des Studienteams generiert und die Patienten über das <i>IRT</i> auf die Behandlungsarme verteilt. Die Patienten erhielten entweder zweimal wöchentlich 1.080 mg Pegcetacoplan oder ihre derzeitige Eculizumab-Dosis.</p> <p>Die Randomisierung erfolgte zunächst nach den folgenden Kriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl Transfusionen innerhalb der letzten zwölf Monate vor Tag -28 (<3; ≥3) • Thrombozytenzahl zur Screeningvisite (<100.000/mm³; ≥100.000/mm³) <p>Mit dem Protokollamendment 3 vom 08.02.2019 wurden die Stratifizierungskriterien jedoch geändert in:</p>	

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> • Anzahl Transfusionen innerhalb der letzten zwölf Monate vor Tag -28 (<4; ≥4) (unabhängig von der Anzahl der Transfusionseinheiten) • Thrombozytenzahl beim Screening (<100.000/mm³; ≥100.000/mm³) <p>Die Rationale hinter dieser Änderung war, die Patienten hinsichtlich ihres Transfusionsbedarfs besser zwischen den Behandlungsarmen zu verteilen. Da Patienten mit einem Transfusionsbedarf von mehr als vier EK-Transfusionen in den vorangegangenen zwölf Monaten eine höhere Wahrscheinlichkeit haben bei unverändertem Krankheitsbild auch während der 16-wöchigen RCP mindestens eine EK-Transfusion zu benötigen als Patienten mit drei Transfusionen in den vorangegangenen 12 Monaten, konnte durch die Änderung der Randomisierungsstrata ein ausgeglichenes Verhältnis dieser beiden Patientengruppen (Patienten bei denen mindestens ein Transfusionsereignis in der RCP wahrscheinlich ist bzw. Patienten bei denen ein Transfusionsereignis in der RCP weniger wahrscheinlich ist) zwischen den Behandlungsarmen geschaffen werden. Vierundzwanzig Studienteilnehmer wurden bereits vor der Einführung der neuen Strata auf einen der Behandlungsarme randomisiert (Pegcetacoplan: n = 13; Eculizumab: n = 11). Diese Studienteilnehmer blieben während der gesamten Studiendauer in der Behandlungsgruppe, der sie ursprünglich zugewiesen worden waren. Für die Randomisierung der</p>	

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>weiteren Teilnehmer wurden die neuen Randomisierungslisten nach dem gleichen Vorgehen wie die vorherigen Listen durch einen unabhängigen Anbieter über <i>IRT</i> erstellt.</p> <p>Für die Analyse der Studiendaten wurden die bereits rekrutierten Studienteilnehmer auf der Grundlage ihrer Daten neu in die Stratifikationsgruppen eingeteilt und über etwaige Fehlzuzuweisungen bei der Randomisierung wurde ein Verzeichnis geführt. Sämtliche im Studienbericht und im Dossier dargestellten Analysen basieren auf den Stratifikationsgruppen, die mit der Protokolländerung 3 eingeführt wurden [19].</p>	
S. 17 Z. 30 ff	<p>Operationalisierung, Patientenrelevanz und Validität von Endpunkten</p> <p>1) Transfusionsfreiheit</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Nutzenbewertung des G-BA:</p> <p><i>„Die Verabreichung von Transfusionen erfolgte in der Studie PEGASUS nach präspezifizierten Kriterien bei einem Hb-Wert von < 9 g/dl und gleichzeitigen Vorhandensein von Symptomen bzw. bei einem Hb-Wert von < 7 g/dl ohne Symptomatik. Einschränkend wird angemerkt, dass keine Informationen zur Spezifikation der als Transfusionskriterium definierten Symptomatik im Studienprotokoll identifiziert wurden.“</i></p>	

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 17 Z. 39 ff	<p><i>„Es kann nicht abschließend beurteilt werden, in wie weit im Versorgungsalltag Transfusionen bei Hb-Werten ≤ 7 g/dl ohne Vorhandensein von Symptomen verabreicht werden. Es liegen keine Information vor, ob und wie häufig Transfusionen bei Patientinnen und Patienten ohne Vorhandensein einer entsprechenden Symptomatik in der Studie PEGASUS verabreicht wurden. Daher ist nicht abschließend bewertbar, ob die studienspezifischen Kriterien für eine Transfusion als angemessen betrachtet werden können.</i></p> <p><i>Ungeklärt der Unsicherheit hinsichtlich der Angemessenheit der Transfusionskriterien lassen sich aus einer Transfusionsfreiheit nach 16 Wochen gemäß der vergleichenden Erhebung in der RCP der PEGASUS-Studie keine unmittelbaren Aussagen zur langfristigen Vermeidung von Bluttransfusionen ableiten.“</i></p> <p><u>Ergänzende Informationen:</u></p> <p>In der PEGASUS-Studie waren die Kriterien für eine EK-Transfusion so definiert, dass Patienten bei einem Hb-Wert von < 9 g/dl und zusätzlichem Auftreten von Symptomen eine EK-Transfusion erhalten sollen [6]. Diese Herangehensweise entspricht den Empfehlungen der Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten, welche bei Patienten mit einem Hb-Wert > 7 g/dl eine Beurteilung des klinischen Gesamtbildes aus Laborwerten (wie</p>	

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>dem Hb-Wert) und der individuellen klinischen Symptomatik vorsehen, um die Indikation für die Gabe von EK-Transfusionen zu stellen [20].</p> <p>In den Querschnitts-Leitlinien wird in dem Zusammenhang weiterhin darauf verwiesen, dass dabei u. a. die individuelle Anämietoleranz und individuelle Begleiterkrankungen sowie anämiebedingte Einschränkung der täglichen Aktivitäten und der Lebensqualität berücksichtigt werden sollten [20]. Aufgrund der patientenindividuellen Variabilität dieses klinischen Gesamtbildes, ist das Prädefinieren einer distinkten Symptomatik für den Transfusionsbedarf sowohl in der Praxis als auch im Rahmen einer klinischen Studie sehr schwierig bzw. kaum möglich. In der PEGASUS-Studie erfolgte die Gabe von EK-Transfusionen bei symptomatischen PNH-Patienten mit einem Hb-Wert < 9 g/dl daher auf Arzt-, und nicht auf Protokollentscheidung, in Abhängigkeit des Gesamtstatus des Patienten [6]. Trotz des offenen Studiendesigns ist dabei auch ohne protokolldefinierte Symptome zum Transfusionsbedarf nicht davon auszugehen, dass sich die Studienärzte ohne medizinische Veranlassung durch das klinische Gesamtbild des Patienten zu nicht erforderlichen Transfusionsgaben entschließen würden.</p> <p>Zu Patienten mit chronischer Anämie und einem Hb-Wert < 7 g/dl finden sich keine Empfehlungen in den Querschnittsleitlinien [20]. Zwar kommt es bei Patienten mit chronischer Anämie zu langfristigen Adaptationsvorgängen, die die Sauerstoffversorgung im Gewebe</p>	

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>erhöhen, allerdings wird im Zusammenhang mit einer akuten Anämie darauf hingewiesen, dass bei Hb-Werten < 6 g/dl eine kritische Unterversorgung von Organen nicht ausgeschlossen ist. Darauf soll mit einem Anheben der Hb-Werte auf > 7 g/dl mittels EK-Transfusion oder durch die Gabe von zusätzlichem Sauerstoff reagiert werden [20]. Die Verabreichung von Transfusionen zur Erhöhung des Hb-Wertes entspricht auch dem Vorgehen im Rahmen der PEGASUS-Studie bei PNH-Patienten mit einem Hb-Wert < 7 g/dl. Hier wurden die Patienten auch ohne die Bewertung, ob zusätzlich zum niedrigen Hb-Wert anämiebedingte Symptome auftraten, mit EK-Transfusionen versorgt [6].</p> <p>Unabhängig von der Notwendigkeit der Versorgung ist es jedoch ein relevanter und anzustrebender Therapieerfolg die Hämolyse bei PNH-Patienten zu reduzieren und somit den Bedarf an EK-Transfusionen zu verringern. Transfusionen gehen nämlich sowohl mit einer Einschränkung der Lebensqualität als auch trotz aller verfügbaren Sicherheitsmaßnahmen mit einem Restrisiko für den Patienten einher. So kann es sowohl zu schwerwiegenden unerwünschten Transfusionsreaktionen als auch langfristig zu einer Eisenüberladung durch die EK-Transfusionen kommen. Auch der G-BA benennt die langfristige Transfusionsfreiheit als patientenrelevanten Endpunkt in der Indikation PNH [2].</p>	<p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die immense Verbesserung im Endpunkt Transfusionsfreiheit von mehr als 80 % für mit Pegcetacoplan behandelte Patienten im Vergleich zu ca. 15 % für mit Eculizumab behandelte Patienten im Rahmen der RCP stellen demnach einen erheblichen patientenrelevanten Zusatznutzen dar, der auch unter Berücksichtigung möglicher Verzerrungsfaktoren durch das offene Studiendesign dennoch eindeutig ist und durch den G-BA anerkannt werden sollte.</p> <p>Dieser klare Vorteil in der Transfusionsfreiheit für Pegcetacoplan während der RCP wird durch die Ergebnisse der Langzeit-Daten der OLP weiter gestützt. So war auch bei denjenigen Studienteilnehmer, die auf den Pegcetacoplan-Arm randomisiert worden waren und dadurch für insgesamt 48 Wochen eine Behandlung mit einer Pegcetacoplan-Monotherapie erhielten, die Transfusionsfreiheit mit einem Anteil von mehr als 80 % der Patienten immer noch vergleichbar hoch. Selbst bei den 21 Patienten, die zu Baseline einen hohen Transfusionsbedarf von ≥ 4 EK-Transfusionen in zwölf Monaten aufwiesen, wurde bei zwei Drittel der Patienten über den gesamten Zeitraum von 48 Wochen Transfusionsfreiheit erlangt. Die 48 Wochen-Daten belegen somit eindrucksvoll nicht nur eine langfristige Wirksamkeit, sondern auch eine Wirksamkeit bei Patienten mit höherem Transfusionsbedarf.</p> <p>2) EORTC QLQ-C30 in der Indikation PNH</p>	<p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 23 Z. 10 ff	<p><u>Anmerkung:</u> Nutzenbewertung des G-BA:</p> <p><i>„Es liegt eine Querschnittsstudie mit 29 PNH-Patientinnen und Patienten aus Großbritannien, USA, Frankreich und Spanien zum QLQ-30 vor, in der die Relevanz der Items des EORTC QLQ-C30 bei PNH untersucht wurde [18]. Basierend auf diesen Daten wurde geschlussfolgert, dass das Instrument grundsätzlich geeignet ist, um Daten zu Morbidität und Lebensqualität bei PNH-Erkrankten zu erheben. Die Relevanz der Items des EORTC QLQ-C30 wurde jedoch etwas geringer eingeschätzt als die ebenfalls erhobene Relevanz der FACIT-Fatigue-Items. Die Befragten schlugen zusätzliche Fragen vor, die die Relevanz des EORTC QLQ-C30 bei PNH erhöhen könnten.</i></p> <p><i>Weitere Informationen zur Relevanz bzw. Wichtigkeit der Items des QLQ-C30 bei PNH liefert die Untersuchung von Groth et al. (2017) [11]. In dieser Studie wurden für die Entwicklung eines neuen Fragebogens Personen mit PNH und oder aplastischer Anämie (AA) zu Aspekten der Erkrankung befragt (N = 19, davon 53% mit PNH oder PNH/AA) und gebeten, deren Wichtigkeit einzuschätzen (N = 30, davon 66 % mit PNH oder PNH/AA). Es wurde überprüft, ob die von den Befragten genannten Aspekte der Erkrankung im EORTC QLQ-C30 abgebildet sind. Im Ergebnis wurden 16 Items des EORTC QLQ-C30 als Aspekt der Erkrankung genannt und als wichtig von den Befragten erachtet,</i></p>	

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>während 12 Items des EORTC QLQ-C30 entweder als nicht wichtig bewertet wurden und von den Befragten nicht Aspekt der Erkrankung genannt wurden. Zu diesen 12 Items gehörten Items zu Symptomen (Diarrhö, Nausea, Appetitlosigkeit, Erbrechen und Verstopfung) und einzelne Items der Funktionsskalen zur körperlichen, emotionalen, kognitiven sowie sozialen Funktion. In der Studie von Groth et al. [11] wurden zudem weitere bei PNH/AA wichtige Lebensqualitätsaspekte identifiziert, die nicht über den EORTC QLQ-C30 erfasst werden (z. B. ständige Angst vor Infektionen, Abhängigkeit von zeitaufwendigen Therapien).</p> <p>Basierend auf den Ergebnissen dieser Untersuchungen bei PNH ist unklar, ob der EORTC QLQ-C30 die Morbidität und die gesundheitsbezogene Lebensqualität der PNH-Erkrankten ausreichend gut abbildet.“</p> <p><u>Ergänzende Informationen:</u></p> <p>In der Studie von Groth et al. (2017) wurden PNH-Patienten bzw. Patienten mit Aplastischer Anämie sowie Fachärzte zu Aspekten der PNH-Erkrankung befragt. Die Ergebnisse wurden anschließend mit den Items des EORTC QLQ-C30 Fragebogens abgeglichen [21].</p> <p>Dabei konnten viele Items des EORTC QLQ-C30 den als relevant bewerteten krankheitsspezifischen Aspekten der PNH zugeordnet</p>	<p>Die Symptomatik der Patientinnen und Patienten wurde in der Studie PEGASUS mittels der Symptomskalen des Fragebogens EORTC-QLQ-C30 erhoben.</p> <p>Der EORTC QLQ-C30 ist ein generisches Messinstrument zur Erhebung der Symptomatik und Lebensqualität von Patientinnen und Patienten mit onkologischen Erkrankungen. Die Relevanz</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																								
	<p>werden. Die Tabelle 3 benennt die EORTC QLQ-C30 Subskalen deren Items gemäß der Studie von Groth et al. (2017) vollständig oder teilweise als relevant in der Indikation PNH bewertet wurden [22].</p> <p>Tabelle 3: In der Indikation PNH relevante Subskalen des EORTC QLQ-C30</p> <table border="1" data-bbox="293 719 1202 1347"> <thead> <tr> <th data-bbox="293 719 562 857">Subskala des EORTC QLQ-C30 (Items)</th> <th data-bbox="562 719 994 857">Item des EORTC QLQ-C30</th> <th data-bbox="994 719 1202 857">In Groth et al. (2017) als relevant bewertet</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="293 857 562 994" rowspan="3">Fatigue (Item 10, 12, 18)</td> <td data-bbox="562 857 994 903">Did you need to rest?</td> <td data-bbox="994 857 1202 903">ja</td> </tr> <tr> <td data-bbox="562 903 994 949">Have you felt weak?</td> <td data-bbox="994 903 1202 949">ja</td> </tr> <tr> <td data-bbox="562 949 994 994">Were you tired?</td> <td data-bbox="994 949 1202 994">ja</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 994 562 1118" rowspan="2">Schmerz (Item 9, 19)</td> <td data-bbox="562 994 994 1040">Have you had pain?</td> <td data-bbox="994 994 1202 1040">ja</td> </tr> <tr> <td data-bbox="562 1040 994 1118">Did pain interfere with your daily activities?</td> <td data-bbox="994 1040 1202 1118">ja</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 1118 562 1165">Dyspnoe (Item 8)</td> <td data-bbox="562 1118 994 1165">Were you short of breath?</td> <td data-bbox="994 1118 1202 1165">ja</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 1165 562 1243">Insomnie (Item 11)</td> <td data-bbox="562 1165 994 1243">Have you had trouble sleeping?</td> <td data-bbox="994 1165 1202 1243">ja</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 1243 562 1347">Physische Funktion (Item 1, 2, 3, 4, 5)</td> <td data-bbox="562 1243 994 1347">Do you have any trouble doing strenuous activities, like carrying a heavy shopping bag or a suitcase?</td> <td data-bbox="994 1243 1202 1347">ja</td> </tr> </tbody> </table>	Subskala des EORTC QLQ-C30 (Items)	Item des EORTC QLQ-C30	In Groth et al. (2017) als relevant bewertet	Fatigue (Item 10, 12, 18)	Did you need to rest?	ja	Have you felt weak?	ja	Were you tired?	ja	Schmerz (Item 9, 19)	Have you had pain?	ja	Did pain interfere with your daily activities?	ja	Dyspnoe (Item 8)	Were you short of breath?	ja	Insomnie (Item 11)	Have you had trouble sleeping?	ja	Physische Funktion (Item 1, 2, 3, 4, 5)	Do you have any trouble doing strenuous activities, like carrying a heavy shopping bag or a suitcase?	ja	<p>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.</p>
Subskala des EORTC QLQ-C30 (Items)	Item des EORTC QLQ-C30	In Groth et al. (2017) als relevant bewertet																								
Fatigue (Item 10, 12, 18)	Did you need to rest?	ja																								
	Have you felt weak?	ja																								
	Were you tired?	ja																								
Schmerz (Item 9, 19)	Have you had pain?	ja																								
	Did pain interfere with your daily activities?	ja																								
Dyspnoe (Item 8)	Were you short of breath?	ja																								
Insomnie (Item 11)	Have you had trouble sleeping?	ja																								
Physische Funktion (Item 1, 2, 3, 4, 5)	Do you have any trouble doing strenuous activities, like carrying a heavy shopping bag or a suitcase?	ja																								

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Do you have any trouble taking a long walk?	ja
		Do you have any trouble taking a short walk?	nein
		Do you need to stay in bed or a chair during the day?	ja
		Do you need help with eating, dressing, washing yourself or using the toilet?	nein
	Rollenfunktion (Item 6, 7)	Were you limited in doing either your work or other daily activities?	ja
		Were you limited in pursuing your hobbies or other leisure time activities?	ja
	Kognitive Funktion (Item 20, 25)	Have you had difficulty in concentrating on things, like reading a newspaper or watching television?	ja
		Have you had difficulty remembering things?	n.a.
	Emotionale Funktion (Item 21, 22, 23, 24)	Did you feel tense?	nein
		Did you worry?	ja
		Did you feel irritable?	ja

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)			
	<table border="1" data-bbox="291 529 1205 574"> <tr> <td data-bbox="291 529 560 574"></td> <td data-bbox="560 529 994 574">Did you feel depressed?</td> <td data-bbox="994 529 1205 574">ja</td> </tr> </table> <p data-bbox="291 574 1205 785">n.a.: not applicable; Aspekt wurde von den Patienten nicht erwähnt Die Tabelle beinhaltet die EORTC QLQ-C30 Subskalen deren Items gemäß der Studie von Groth et al. (2017) vollständig oder teilweise als relevant in der Indikation PNH bewertet wurden. Subskalen, deren Items vollständig als relevant gewertet wurden, wurden fett hervorgehoben. Quelle: Groth et al. (2017) [21], EORTC QLQ-C30 Scoring Manual [22]</p> <p data-bbox="291 785 1205 954">Aus der Studie von Groth et al. (2017) ergibt sich, dass nur zwölf der 28 Items des EORTC QLQ-C30 nicht den krankheitsspezifischen Aspekten entsprechen, die von Patienten und Fachärzten in der Indikation der PNH als relevant genannt wurden [21].</p> <p data-bbox="291 954 1205 1107">Allerdings bilden 16 der 28 Items des EORTC QLQ-C30 die von Patienten und Fachärzten als relevant eingeschätzten krankheitsspezifischen Aspekten der PNH gut ab [21]. Diese lassen sich ganz oder teilweise den in Tabelle 3 dargestellten Subskalen zuordnen.</p> <p data-bbox="291 1107 1205 1260">Die folgenden fünf Subskalen des EORTC-QLQ-C30, deren Items gemäß den Untersuchungen von Groth et al. alle als relevant in der Indikation PNH gewertet wurden, sind somit durchaus zur Bewertung der Symptomatik und Lebensqualität bei Patienten mit PNH geeignet:</p> <ul data-bbox="331 1260 492 1353" style="list-style-type: none"> • Fatigue • Schmerz 		Did you feel depressed?	ja	
	Did you feel depressed?	ja			

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 24 Z. 14 ff	<ul style="list-style-type: none"> • Dyspnoe • Insomnie • Rollenfunktion <p>Diese Skalen sollten daher durch den G-BA bei der Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden. Die Daten der PEGASUS-Studie für diese Subskalen des EORTC QLQ-C30 stellen aus Sicht der Swedish Orphan Biovitrum GmbH einen Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen dar.</p> <p>3) Zeitpunkt der Erhebung EORTC QLQ-C30 und FACIT-Fatigue-Fragebogens innerhalb einer Studienvisite</p> <p><u>Anmerkung:</u> Nutzenbewertung des G-BA: <i>„Die Operationalisierung ist weitestgehend nachvollziehbar. Es fehlen Informationen zur konkreten Administration des Instruments in der Studie (u. a. Zeitpunkt der Erhebung innerhalb einer Studienvisite).“</i></p> <p><u>Ergänzende Informationen:</u> Die Fragebögen EORTC QLQ-C30 und FACIT-Fatigue wurden zu den Studienvisiten jeweils vor der Verabreichung des Studienmedikaments</p>	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 26 Z. 12 ff	<p>erhoben. An Tag 1 erfolgte die Erhebung zudem vor der Randomisierung.</p> <p>4) Definition der Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse</p> <p><u>Anmerkung:</u> Nutzenbewertung des G-BA: <i>„Es ist nicht vollständig nachvollziehbar, wie die einzelnen UE von besonderem Interesse definiert sind bzw. auf welche Preferred Terms sie sich beziehen. Basierend auf den Ergebnissen scheint das UE von besonderem Interesse „Infektionen und parasitäre Infektionen“ der SOC „Infektionen und parasitäre Infektionen“ zu entsprechen, während das UE von besonderem Interesse „Reaktionen an der Injektionsstelle“ weitere Ereignisse als der PT „Reaktionen an der Injektionsstelle“ umfasst. Es wird davon ausgegangen, dass das UE von besonderem Interesse „Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion“ auf der Einschätzung des Prüfpersonals zum Zusammenhang mit der Studienmedikation basiert.“</i></p> <p><u>Ergänzende Informationen:</u></p>	<p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 26 Z. 20 ff	<p>Hinsichtlich der Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse (UESI) wurden für die Analysen im CSR und für die Dossieranalysen die nachfolgend beschriebenen Definitionen herangezogen.</p> <p>Die UESI <i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i> bestehen aus UE, die der Systemorganklasse (SOC) <i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i> zugeordnet werden.</p> <p>UE, die dem UESI <i>Reaktionen an der Injektionsstelle</i> zugeordnet wurden, wurden vom Prüfarzt beurteilt und entsprechend im CRF dokumentiert.</p> <p>Für die UESI zu <i>Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion</i> wurden alle Ereignisse ausgewertet, für die nach Einschätzung des Prüfarztes ein Zusammenhang mit der Infusionsprozedur nicht ausgeschlossen werden konnte. Dafür war es nicht erforderlich, dass das Ereignis mit der Studienmedikation in Zusammenhang stand. In der PEGASUS-Studie wurde vom Prüfpersonal separat erfasst, ob ein UE im Zusammenhang mit der Eculizumab- oder Pegcetacoplan-Behandlung und/oder im Zusammenhang mit der Infusionsprozedur auftrat. Alle Ereignisse im Zusammenhang mit der Infusionsprozedur wurden anschließend unter dem UESI berichtet.</p> <p>5) Zuordnung der UE zu den einzelnen Studienperioden</p>	

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Anmerkung:</u> Nutzenbewertung des G-BA: <i>„Es wurde nicht beschrieben, wie die Zuordnung der UE zu den einzelnen Studienperioden in Fällen erfolgte, in denen ein Ereignis über einen längeren Zeitraum fortbestand und in mehr als einer Studienperiode fiel oder wenn ein Ereignis kurz nach Übergang von einer Studienperiode in die nachfolgende aufgetreten ist (z.B. kurz nach Wechsel von der Run-In-Periode in die RCP). Aufgrund fehlender anders lautender Informationen wird für die Nutzenbewertung davon ausgegangen, dass die UE entsprechend des zeitlichen Bezuges den Studienperioden zugeordnet wurden, d.h. dass beispielsweise Ereignisse, die kurz nach Randomisierung aufgetreten sind, der Monotherapiebehandlung während der RCP zugeordnet wurden, unabhängig davon, ob sie kausal mit der davor verabreichten Kombinationstherapie im Zusammenhang standen.“</i></p> <p><u>Ergänzende Informationen:</u> Für die Auswertung der UE in den Dossieranalysen wurde wie folgt verfahren: Die Auswertung eines UE, das in einer Studienperiode auftrat und bis in eine weitere Studienperiode fortbestand, erfolgte nur für die</p>	<p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Studienperiode, in der es begonnen hatte. Eine erneute Zählung des UE für die nächste Studienperiode wurde nicht vorgenommen.</p> <p>UE, die kurz nach dem Wechsel in eine neue Studienperiode auftraten, wurden dieser neuen Studienperiode zugeordnet und nicht der vorhergehenden.</p> <p>Folglich ist die Annahme des G-BA korrekt, dass UE entsprechend ihres zeitlichen Bezuges den Studienperioden zugeordnet wurden.</p>	

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

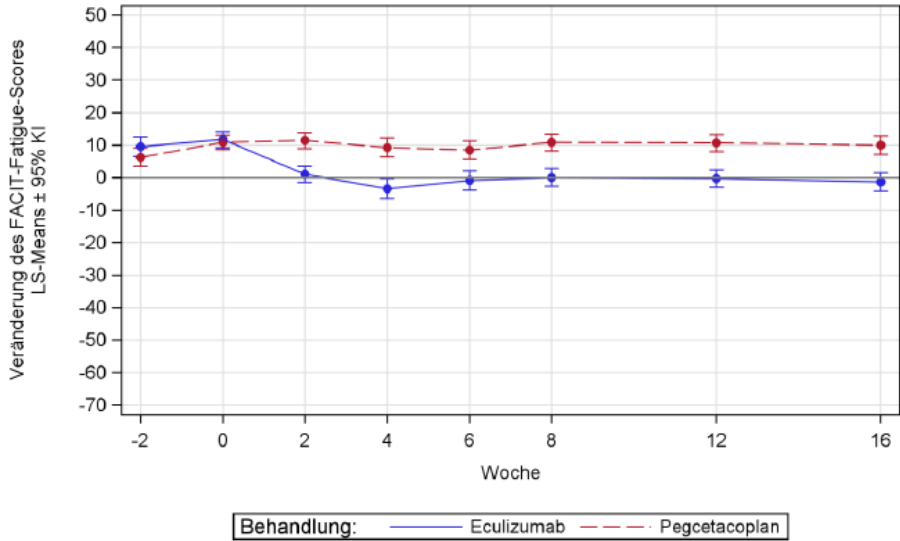
Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>S. 60 Z. 26 ff</p> <p>S. 61 Z. 11 ff</p> <p>S. 30 Z. 3 ff</p>	<p>Run-In-Effekte der Kombinationstherapie auf die RCP</p> <p>1) Auswirkung der Run-In-Effekte</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Nutzenbewertung des G-BA:</p> <p><i>„Im Studienbericht wird angegeben, dass die meisten Personen (n = 79) Eculizumab und Pegcetacoplan in Kombination noch für einige Tage nach Randomisierung erhalten haben (bis zu 4 Tage für Pegcetacoplan und 14 Tage für Eculizumab). Das bedeutet, dass diese Personen nach Tag 1 in der RCP noch mit einer Dosis der nicht-randomisierten Medikation behandelt wurden.“</i></p> <p><i>„Neben dem aus dem offenen Studiendesign resultierenden hohen Verzerrungspotential (siehe Tabelle 7) sind die Carry-Over-Effekte durch die Kombinationsbehandlung der Run-In-Periode sowie die Effekte der Kombinationstherapie zu Beginn der RCP in beiden Studienarmen bei der Interpretation der Ergebnisse zu berücksichtigen.“</i></p> <p><i>„Für Personen des Kontrollarms ist dabei zu beachten, dass ihnen nach der 4-wöchigen Kombinationstherapie mit der Randomisierung an Tag 1 Pegcetacoplan wieder entzogen wird. Unter der Annahme, dass eine 4-wöchige Anwendung von Pegcetacoplan effektiv ist, ist zu erwarten, dass unter erneuter Eculizumab-Monotherapie bei diesen Personen eine Verschlechterung des Zustandes während der RCP im Vergleich zu</i></p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Tag 1 (Ende der der Kombinationstherapie) detektiert wird, die über die Größe einer Verschlechterung während der RCP im Vergleich zu Tag -28 (Zeitpunkt, bis zu dem die Personen nur Eculizumab-Monotherapie erhielten) hinausgehen würde.“</i></p> <p><u>Ergänzende Informationen:</u></p> <p>In der PEGASUS-Studie war der 16-wöchigen Monotherapie mit Pegcetacoplan oder Eculizumab in der RCP eine 4-wöchige Run-In-Phase vorgeschaltet, in der die Patienten eine Kombinationstherapie aus beiden Wirkstoffen erhielten.</p> <p>Die letzte Pegcetacoplan-Dosis während der Run-In-Phase wurde den Studienteilnehmern gemäß Studienprotokoll an Tag 1 (Tag der Randomisierung) verabreicht [6]. Da die Patienten während der Run-In-Phase ihre Eculizumab-Behandlung im gleichen Dosisabstand wie vor Studienbeginn fortsetzten, erfolgte die letzte Eculizumab-Gabe während der Run-In-Phase jeweils zum patientenindividuell letztmöglichen Zeitpunkt vor oder an Tag 1 [6].</p> <p>Entgegen der Einschätzung des G-BA erhielt nach Tag 1 die große Mehrheit der Patienten (n = 79) der PEGASUS-Studie und somit nach Randomisierung auf die Monotherapie in der RCP keine weitere Dosis der nicht-randomisierten Studienmedikation. Eine Ausnahme bildeten hierbei zwei Patienten, die auf den Eculizumab-Arm randomisiert worden waren. Bei diesen erfolgte die letzte Pegcetacoplan-Gabe an</p>	<p>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).</p> <p>Während der Run-In-Periode wurden 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-</p>

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

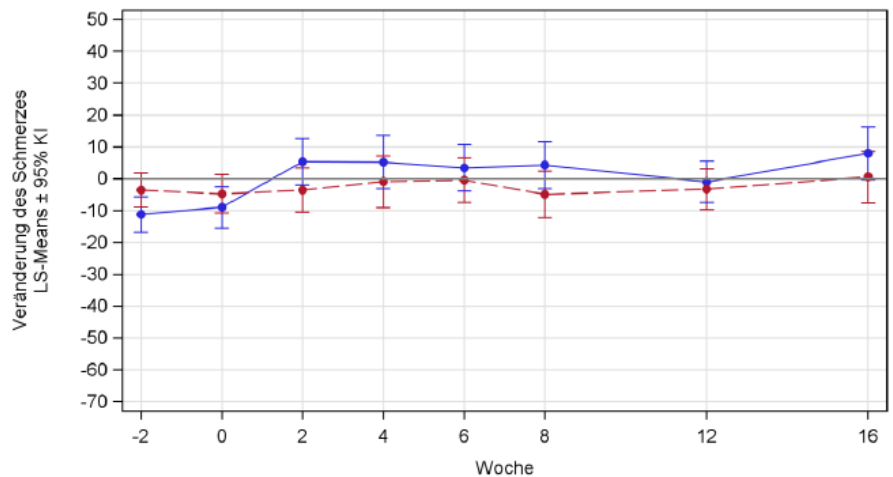
Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Tag 2 statt an Tag 1, sodass es hier lediglich zu einer minimalen Abweichung kam [23].</p> <p>Aufgrund der Doppelsexposition während der <i>Run-in</i>-Phase besteht die Möglichkeit, dass die Effekte der Kombinationstherapie noch in die <i>RCP</i> hineinreichen und somit die Ergebnisse der <i>RCP</i> beeinflussen können (<i>Carry-Over</i>-Effekte).</p> <p>Um mögliche <i>Carry-Over</i>-Effekte zu untersuchen, werden im Folgenden die Verläufe der Erhebungen des FACIT-Fatigue, der gemäß Groth et al. (2017) [21] relevanten Symptom- und Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 sowie des LASA von Baseline (Tag -28) bis zum Ende der <i>RCP</i> (Woche 16) dargestellt.</p>	<p>In-Periode eine Beeinflussung der Ergebnisse der <i>RCP</i> durch <i>Carry-Over</i>-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.</p>

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>																		
	 <p>Veränderung des FACIT-Fatigue-Scores LS-Means ± 95% KI</p> <p>Woche</p> <p>Behandlung: — Eculizumab - - Pegcetacoplan</p> <table border="1" data-bbox="293 1117 1189 1165"> <tr> <td>Eculizumab</td> <td>36</td> <td>36</td> <td>37</td> <td>36</td> <td>37</td> <td>37</td> <td>38</td> <td>37</td> </tr> <tr> <td>Pegcetacoplan</td> <td>39</td> <td>41</td> <td>40</td> <td>39</td> <td>39</td> <td>38</td> <td>38</td> <td>36</td> </tr> </table> <p>Abbildung 1: Veränderung des FACIT-Fatigue-Scores von Baseline während der Run-In-Phase und RCP</p> <p>Quelle: Nachberechnungsdokument zur Stellungnahme 2022 [24]</p>	Eculizumab	36	36	37	36	37	37	38	37	Pegcetacoplan	39	41	40	39	39	38	38	36	
Eculizumab	36	36	37	36	37	37	38	37												
Pegcetacoplan	39	41	40	39	39	38	38	36												

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
-----------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------



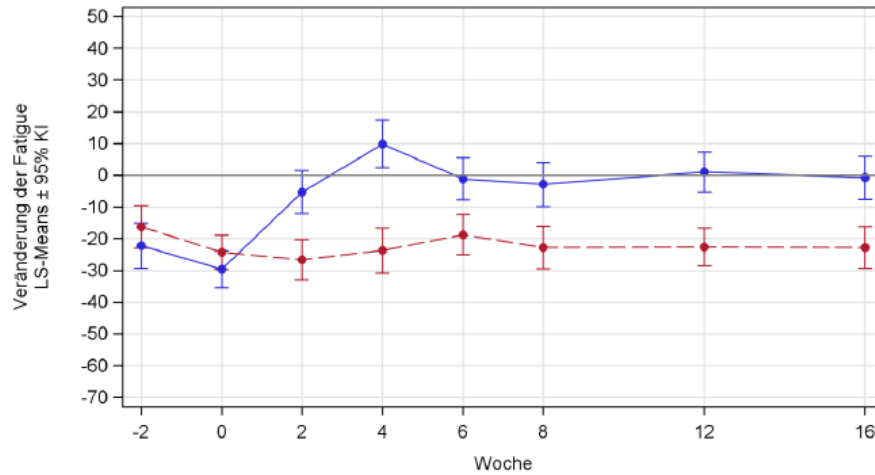
Behandlung:	—	—
	Eculizumab	Pegcetacoplan
Eculizumab	36	36
Pegcetacoplan	39	41
	37	40
	37	39
	38	39
	38	38
	38	37
	37	36

Abbildung 2: Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Schmerz von Baseline während der Run-In-Phase und RCP

Quelle: Nachberechnungsdokument zur Stellungnahme 2022 [24]

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
-----------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------



Behandlung: — Eculizumab - - Pegcetacoplan

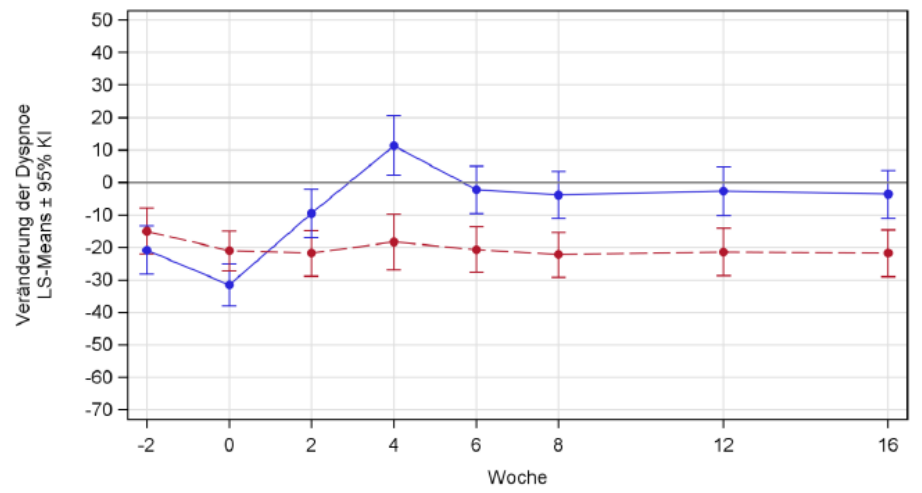
Eculizumab 36 36 37 36 38 38 37 37
 Pegcetacoplan 39 41 40 39 39 38 37 36

Abbildung 3: Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Fatigue von Baseline während der Run-In-Phase und RCP

Quelle: Nachberechnungsdokument zur Stellungnahme 2022 [24]

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
-----------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------



Behandlung: — Eculizumab - - Pegcetacoplan

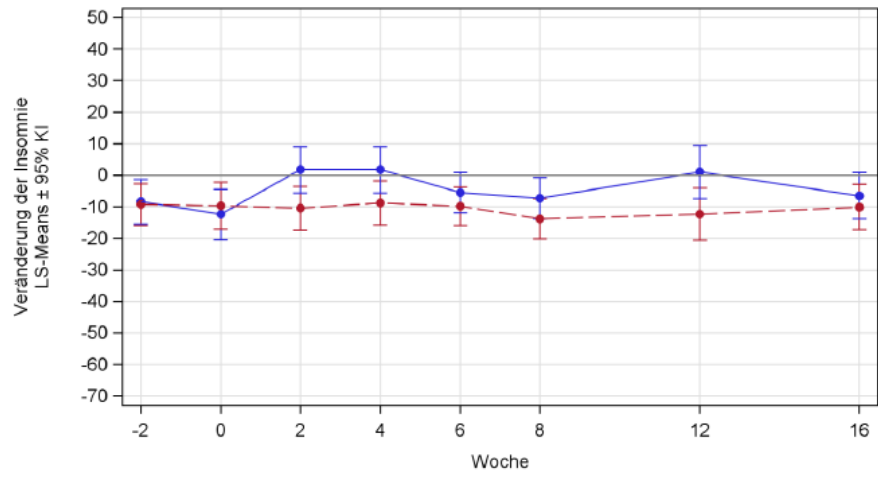
Eculizumab	36	36	37	36	38	37	37	37
Pegcetacoplan	39	41	40	39	39	38	37	36

Abbildung 4: Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Dyspnoe von Baseline während der Run-In-Phase und RCP

Quelle: Nachberechnungsdokument zur Stellungnahme 2022 [24]

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
-----------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------



Behandlung: — Eculizumab - - Pegcetacoplan

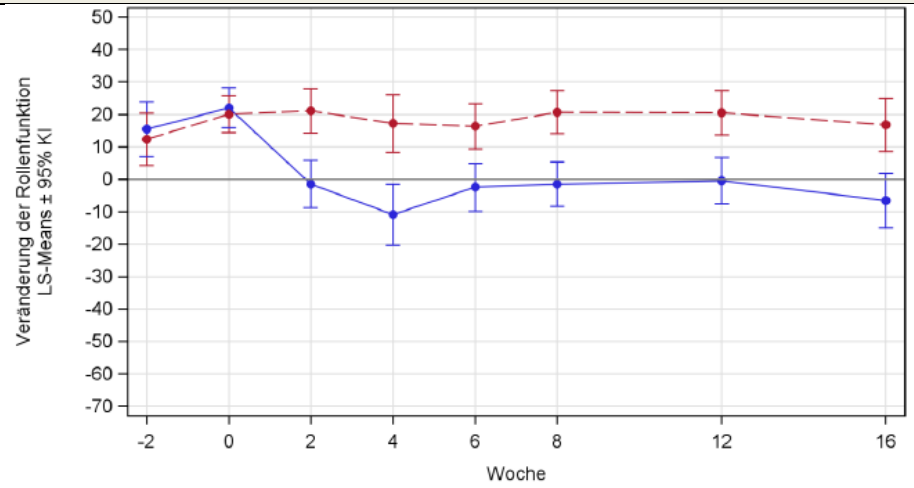
Eculizumab	36	36	37	36	38	38	37	37
Pegcetacoplan	39	41	40	39	39	38	37	36

Abbildung 5: Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Insomnie von Baseline während der Run-In-Phase und RCP

Quelle: Nachberechnungsdokument zur Stellungnahme 2022 [24]

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
-----------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------



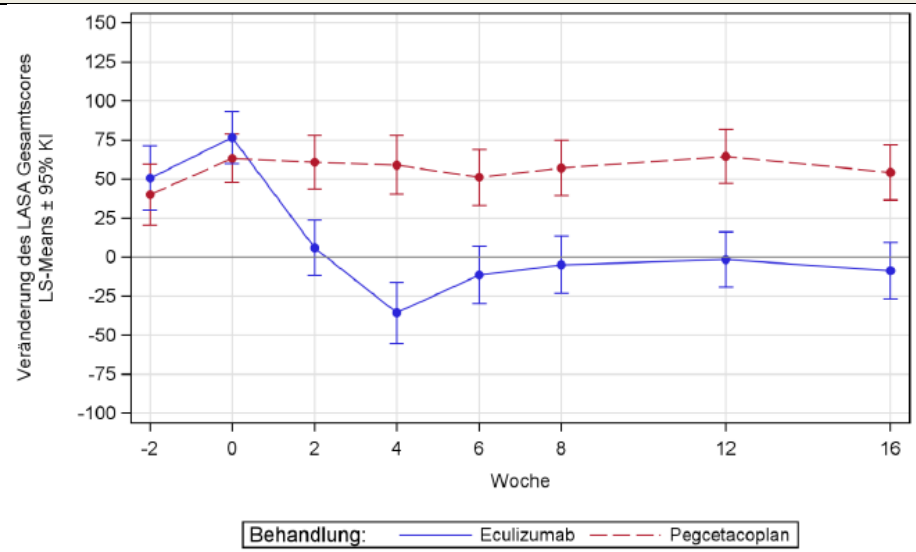
Behandlung:	—	—	—	—	—	—	—	—
Eculizumab	36	36	37	36	38	38	37	37
Pegcetacoplan	39	41	40	39	39	38	37	36

Abbildung 6: Veränderung des EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen Scores – Rollenfunktion von Baseline während der Run-In-Phase und RCP

Quelle: Nachberechnungsdokument zur Stellungnahme 2022 [24]

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
-----------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------



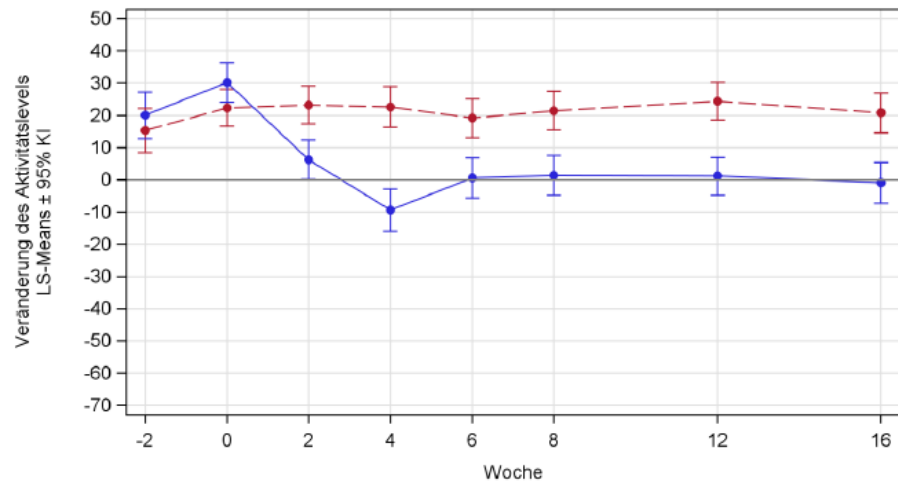
Eculizumab	35	36	37	37	38	37	38	37
Pegcetacoplan	38	40	39	38	37	37	36	35

Abbildung 7: Veränderung des LASA-Gesamtscores von Baseline während der Run-In-Phase und RCP

Quelle: Nachberechnungsdokument zur Stellungnahme 2022 [24]

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
-----------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------



Behandlung: — Eculizumab — Pegcetacoplan

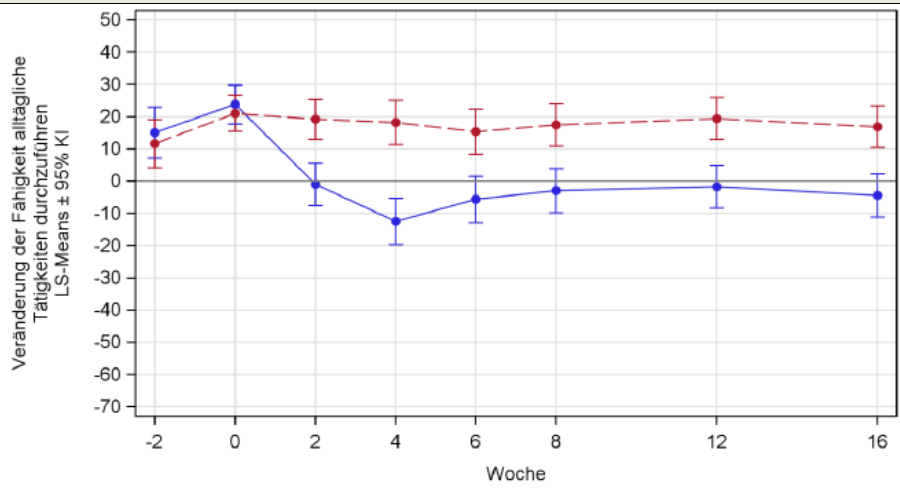
Eculizumab	35	36	37	37	38	37	38	37
Pegcetacoplan	38	40	39	38	37	37	36	35

Abbildung 8: Veränderung des LASA Scores – Aktivitätslevel von Baseline während der Run-In-Phase und RCP

Quelle: Nachberechnungsdokument zur Stellungnahme 2022 [24]

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
-----------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------



Behandlung: — Eculizumab — Pegcetacoplan

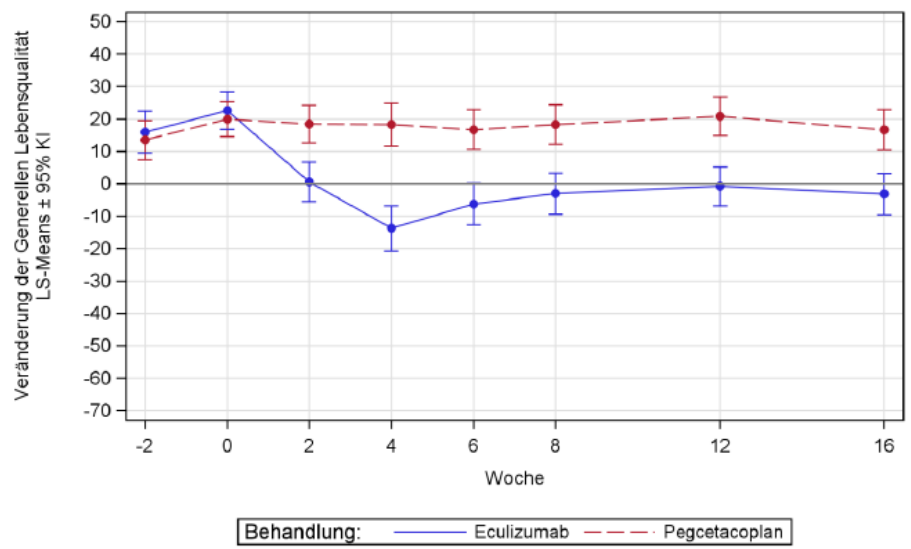
Eculizumab	35	36	37	37	38	37	38	37
Pegcetacoplan	38	40	39	38	37	37	36	35

Abbildung 9: Veränderung des LASA Scores – Fähigkeit alltägliche Tätigkeiten durchzuführen von Baseline während der Run-In-Phase und RCP

Quelle: Nachberechnungsdokument zur Stellungnahme 2022 [24]

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
-----------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------



Eculizumab	35	36	37	37	38	37	38	37
Pegcetacoplan	38	40	39	38	37	37	36	35

Abbildung 10: Veränderung des LASA Scores – Generelle Lebensqualität von Baseline während der Run-In-Phase und RCP

Quelle: Nachberechnungsdokument zur Stellungnahme 2022 [24]

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 29 Z. 41 ff	<p>Anhand der Verläufe zeigt sich, dass durch die Behandlung mit der Kombinationstherapie aus Pegcetacoplan und Eculizumab in der <i>Run-In</i>-Phase zunächst einmal bei allen Patienten eine deutliche Verbesserung ihrer Werte im Vergleich zur Baseline, zu der die Patienten auf eine Eculizumab-Monotherapie eingestellt waren, erreicht wird. Dabei ist zudem zu beachten, dass alle Studienteilnehmer die <i>Run-In</i>-Phase abschlossen. Es ist somit nicht von einem Selektionsbias für die anschließende <i>RCP</i> auszugehen.</p> <p>Beim darauffolgenden Wechsel von der Kombinationstherapie auf die Monotherapie mit Pegcetacoplan blieben die Verläufe während der 16-wöchigen <i>RCP</i> im Pegcetacoplan-Arm stabil auf dem Niveau, das sie zum Ende der <i>Run-In</i>-Phase erreicht hatten. Da keine Veränderung der Werte nach dem Übergang von der Kombinationstherapie auf die Monotherapie zu beobachten ist, sind keine <i>Carry-Over</i>-Effekte von Eculizumab aus der <i>Run-In</i>-Phase auf den Pegcetacoplan-Arm feststellbar, welche das Ausmaß des Effekts der Pegcetacoplan-Behandlung beeinflussen würden.</p> <p>Demgegenüber zeigt sich bei Patienten, die nach der Kombinationstherapie der <i>Run-In</i>-Phase auf den Eculizumab-Arm randomisiert worden waren, dass die Werte zumeist bereits zur ersten Erhebung während der <i>RCP</i> (zu Woche 2) wieder auf (siehe Abbildung 1, Abbildung 6, Abbildung 9, Abbildung 10) oder nahe dem Baseline-Niveau lagen (Abbildung 3, Abbildung 4, Abbildung 7,</p>	

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Abbildung 8) und somit kein positiver Wirksamkeitseffekt durch ein <i>Carry-Over</i> des Behandlungseffekts von Pegcetacoplan aus der Kombinationstherapie vorlag.</p> <p>Allerdings sanken die Werte der auf den Eculizumab-Arm randomisierten Patienten zu Woche 4 der <i>RCP</i> häufig auf einen Wert unterhalb des Baseline-Niveaus ab, was auf einen kurzzeitigen <i>Withdrawal</i>-Effekt durch den Entzug des wirksameren Pegcetacoplan hinweisen könnte (Abbildung 1, Abbildung 3, Abbildung 4, Abbildung 6, Abbildung 7, Abbildung 8, Abbildung 9, Abbildung 10). Dieser Effekt ist jedoch zu Woche 6 in den Verlaufsanalysen schon zumeist nicht mehr beobachtbar und die Werte im Eculizumab-Arm stellen sich stabil auf annähernd das Baseline-Niveau an Tag -28 ein (Abbildung 1, Abbildung 3, Abbildung 4, Abbildung 6, Abbildung 7, Abbildung 8, Abbildung 9, Abbildung 10).</p> <p>Wie sich anhand dieser Verlaufsanalysen zeigt, lagen die <i>Run-In</i>-Effekte nur nach Wechsel zurück auf die Eculizumab-Monotherapie und höchstens in Form eines <i>Withdrawal</i>-Effekts vor und waren nur von geringem Ausmaß. Dieser Effekt war ungefähr ab Woche 6 nicht mehr beobachtbar. Um mögliche <i>Run-In</i>-Effekte für die im Dossier dargestellten Analysen zu vermeiden, wurde im Dossier die Anzahl der Responder für die Woche 16 dargestellt, einen Zeitpunkt, zu dem bereits keine <i>Run-In</i>-Effekte mehr zu erwarten waren (Details siehe Punkt 2 dieses Abschnitts: Auswertungszeitpunkte der</p>	

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Responderanalysen im Dossier). Somit sind aus Sicht der Swedish Orphan GmbH die Responderanalysen zu Woche 16 als adäquat zur Ableitung eines Zusatznutzens anzusehen.</p> <p>2) Auswertungszeitpunkte der Responderanalysen im Dossier</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Nutzenbewertung des G-BA:</p> <p><i>„Basierend auf den vorliegenden Angaben zu den Responderanalysen wird davon ausgegangen, dass Tag 1 (=Tag der Randomisierung) der Bezugspunkt für die Einschätzung einer patientenindividuellen Verbesserung bzw. Verschlechterung während der RCP ist und dass jede Verbesserung oder Verschlechterung innerhalb der RCP als Ereignis gezählt wurde, unabhängig davon, ob diese Verbesserung oder Verschlechterung auch zu Woche 16 vorlag.“</i></p> <p><i>„Responderanalysen zur Verschlechterung bzw. Verbesserung in einem Score im Vergleich zu Tag 1 vernachlässigen Veränderungen, die bei den Patientinnen und Patienten unter der Kombinationstherapie in der Run-In-Periode, welche Teil der fachinformationskonformen Anwendung ist, aufgetreten sind.“</i></p> <p><u>Ergänzende Informationen:</u></p>	

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Entgegen der Annahme des G-BA wurde für die im Dossier dargestellten Responderanalysen als Bezugspunkt für die Bewertung der Verbesserung bzw. Verschlechterung während der RCP der Tag -28 (die Baseline) und nicht Tag 1 (Randomisierung) zugrunde gelegt.</p> <p>Das heißt, es wurde für die Responderanalysen im Dossier der gleiche Bezugspunkt wie für die kontinuierliche Darstellung der Veränderung der Fragebogen-Scores von Baseline bis Woche 16 gewählt. Baseline bezeichnet hierbei Tag -28 und orientiert sich somit an der Nomenklatur des Studienprotokolls der PEGASUS-Studie. Somit beziehen sich die im Dossier dargestellten Responderanalysen auf einen Bezugspunkt, der nicht durch die Gabe der Kombinationstherapie in der Run-In-Phase und mögliche Run-In-Effekte beeinflusst ist.</p> <p>Weiterhin wurde hinsichtlich der Auswertung der Responderanalysen für das Dossier nicht jede Verbesserung oder Verschlechterung innerhalb der RCP als Ereignis gezählt, unabhängig davon, ob diese Verbesserung oder Verschlechterung auch zu Woche 16 vorlag. Stattdessen wurde die Anzahl an Respondern (Patienten mit Verbesserung oder Verschlechterung in Bezug auf die Baseline) für jede Visite der RCP (Tag 1 bis Woche 16) ausgewertet. Im Dossier wurde letztlich nur die Anzahl an Respondern zu Woche 16 dargestellt, da die Erhebung zu Woche 16 den längsten Zeitpunkt unter Behandlung in der</p>	<p>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.</p>

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
	<p>RCP markiert und zudem berücksichtigt, dass die Response zu diesem Zeitpunkt nicht mehr durch <i>Run-In</i>-Effekte beeinflusst wird.</p> <p>Zusammenfassend zeigen die im Dossier berichteten Responderanalysen den Anteil an Patienten mit einer Verbesserung bzw. Verschlechterung gegenüber Baseline (Tag -28) zu Woche 16. Somit sind die Responderanalysen prinzipiell geeignet die Effekte der Pegcetacoplan-Behandlung im Vergleich zur Eculizumab-Behandlung adäquat abzubilden. Tabelle 4 stellt die Ergebnisse der Responderanalysen zur Verbesserung im FACIT-Fatigue, LASA und den gemäß Groth et al. (2017) [21] in der Indikation PNH relevanten EORTC QLQ-C30 Subskalen dar.</p> <p>Tabelle 4: Responderanalysen zur Verbesserung gegenüber Baseline (Tag -28) zu Woche 16</p> <table border="1" data-bbox="293 1070 1205 1329"> <thead> <tr> <th data-bbox="293 1070 517 1145">PEGASUS (APL2-302)</th> <th data-bbox="517 1070 748 1145">Pegcetacoplan</th> <th data-bbox="748 1070 978 1145">Eculizumab</th> <th data-bbox="978 1070 1205 1145">Pegcetacoplan vs. Eculizumab</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="293 1145 517 1254"></td> <td data-bbox="517 1145 748 1254">Patienten n/N [95 %-KI]</td> <td data-bbox="748 1145 978 1254">mit Ereignis (%)^a</td> <td data-bbox="978 1145 1205 1254">RR [95 %-KI] p-Wert^b</td> </tr> <tr> <td colspan="4" data-bbox="293 1254 1205 1329">Verbesserung des FACIT-Fatigue-Scores um eine MCID von ≥ 15 % der Skalenspannweite (≥ 8 Punkte)</td> </tr> </tbody> </table>	PEGASUS (APL2-302)	Pegcetacoplan	Eculizumab	Pegcetacoplan vs. Eculizumab		Patienten n/N [95 %-KI]	mit Ereignis (%) ^a	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	Verbesserung des FACIT-Fatigue-Scores um eine MCID von ≥ 15 % der Skalenspannweite (≥ 8 Punkte)				
PEGASUS (APL2-302)	Pegcetacoplan	Eculizumab	Pegcetacoplan vs. Eculizumab											
	Patienten n/N [95 %-KI]	mit Ereignis (%) ^a	RR [95 %-KI] p-Wert ^b											
Verbesserung des FACIT-Fatigue-Scores um eine MCID von ≥ 15 % der Skalenspannweite (≥ 8 Punkte)														

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	zu Woche 16	22/41 (53,7) [37,4; 69,3]	3/39 (7,7) [1,6; 20,9]	6,98 [2,27; 21,46] <0,0001	
Verbesserung des EORTC QLQ-C30 Scores Schmerz um eine MCID von ≥ 10 Punkten					
zu Woche 16	11/41 (26,8) [14,2; 42,9]	7/39 (17,9) [7,5; 33,5]	1,49 [0,65; 3,46] 0,4258		
Verbesserung des EORTC QLQ-C30 Scores Fatigue um eine MCID von ≥ 10 Punkten					
zu Woche 16	28/41 (68,3) [51,9; 81,9]	13/39 (33,3) [19,1; 50,2]	2,05 [1,25; 3,35] 0,0034		
Verbesserung des EORTC QLQ-C30 Scores Dyspnoe um eine MCID von ≥ 10 Punkten					
zu Woche 16	20/41 (48,8) [32,9; 64,9]	9/39 (23,1) [11,1; 39,3]	2,11 [1,10; 4,06] 0,0210		
Verbesserung des EORTC QLQ-C30 Scores Insomnie um eine MCID von ≥ 10 Punkten					
zu Woche 16	14/41 (34,1) [20,1; 50,6]	11/39 (28,2) [15,0; 44,9]	1,21 [0,63; 2,34] 0,6338		

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																								
	<table border="1"> <tr> <td colspan="4">Verbesserung des EORTC QLQ-C30 Scores Rollenfunktion um eine MCID von ≥ 10 Punkten</td> </tr> <tr> <td>zu Woche 16</td> <td>19/41 (46,3) [30,7; 62,6]</td> <td>9/39 (23,1) [11,1; 39,3]</td> <td>2,01 [1,04; 3,89] 0,0364</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Verbesserung des LASA-Gesamtscore um ≥ 15 % der Skalenspannweite</td> </tr> <tr> <td>zu Woche 16</td> <td>20/41 (48,8) [32,9; 64,9]</td> <td>5/39 (12,8) [4,3; 27,4]</td> <td>3,80 [1,58; 9,14] 0,0007</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Verbesserung des LASA-Scores Aktivitätslevel um ≥ 15 % der Skalenspannweite</td> </tr> <tr> <td>zu Woche 16</td> <td>21/41 (51,2) [35,1; 67,1]</td> <td>6/39 (15,4) [5,9; 30,5]</td> <td>3,33 [1,50; 7,37] 0,0009</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Verbesserung des LASA-Scores Fähigkeit alltägliche Aktivitäten durchzuführen um ≥ 15 % der Skalenspannweite</td> </tr> <tr> <td>zu Woche 16</td> <td>20/41 (48,8) [32,9; 64,9]</td> <td>7/39 (17,9) [7,5; 33,5]</td> <td>2,72 [1,30; 5,70] 0,0046</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Verbesserung des LASA-Scores Generelle Lebensqualität um ≥ 15 % der Skalenspannweite</td> </tr> <tr> <td>zu Woche 16</td> <td>19/41 (46,3) [30,7; 62,6]</td> <td>4/39 (10,3) [2,9; 24,2]</td> <td>4,52 [1,69; 12,10] 0,0004</td> </tr> </table>	Verbesserung des EORTC QLQ-C30 Scores Rollenfunktion um eine MCID von ≥ 10 Punkten				zu Woche 16	19/41 (46,3) [30,7; 62,6]	9/39 (23,1) [11,1; 39,3]	2,01 [1,04; 3,89] 0,0364	Verbesserung des LASA-Gesamtscore um ≥ 15 % der Skalenspannweite				zu Woche 16	20/41 (48,8) [32,9; 64,9]	5/39 (12,8) [4,3; 27,4]	3,80 [1,58; 9,14] 0,0007	Verbesserung des LASA-Scores Aktivitätslevel um ≥ 15 % der Skalenspannweite				zu Woche 16	21/41 (51,2) [35,1; 67,1]	6/39 (15,4) [5,9; 30,5]	3,33 [1,50; 7,37] 0,0009	Verbesserung des LASA-Scores Fähigkeit alltägliche Aktivitäten durchzuführen um ≥ 15 % der Skalenspannweite				zu Woche 16	20/41 (48,8) [32,9; 64,9]	7/39 (17,9) [7,5; 33,5]	2,72 [1,30; 5,70] 0,0046	Verbesserung des LASA-Scores Generelle Lebensqualität um ≥ 15 % der Skalenspannweite				zu Woche 16	19/41 (46,3) [30,7; 62,6]	4/39 (10,3) [2,9; 24,2]	4,52 [1,69; 12,10] 0,0004	
Verbesserung des EORTC QLQ-C30 Scores Rollenfunktion um eine MCID von ≥ 10 Punkten																																										
zu Woche 16	19/41 (46,3) [30,7; 62,6]	9/39 (23,1) [11,1; 39,3]	2,01 [1,04; 3,89] 0,0364																																							
Verbesserung des LASA-Gesamtscore um ≥ 15 % der Skalenspannweite																																										
zu Woche 16	20/41 (48,8) [32,9; 64,9]	5/39 (12,8) [4,3; 27,4]	3,80 [1,58; 9,14] 0,0007																																							
Verbesserung des LASA-Scores Aktivitätslevel um ≥ 15 % der Skalenspannweite																																										
zu Woche 16	21/41 (51,2) [35,1; 67,1]	6/39 (15,4) [5,9; 30,5]	3,33 [1,50; 7,37] 0,0009																																							
Verbesserung des LASA-Scores Fähigkeit alltägliche Aktivitäten durchzuführen um ≥ 15 % der Skalenspannweite																																										
zu Woche 16	20/41 (48,8) [32,9; 64,9]	7/39 (17,9) [7,5; 33,5]	2,72 [1,30; 5,70] 0,0046																																							
Verbesserung des LASA-Scores Generelle Lebensqualität um ≥ 15 % der Skalenspannweite																																										
zu Woche 16	19/41 (46,3) [30,7; 62,6]	4/39 (10,3) [2,9; 24,2]	4,52 [1,69; 12,10] 0,0004																																							

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Datenschnitt vom 06.11.2020</p> <p>a: Analysepopulation: ITT-Population. Patienten mit fehlenden Daten werden als Non-Responder betrachtet.</p> <p>b: RR inkl. p-Wert berechnet mittels exaktem Fisher's Test. Für das RR wird das zweiseitige 95 %-Wald-KI dargestellt. Das Nachberechnungsdokument beinhaltet darüber hinaus Angaben zum OR und RD.</p> <p>Quelle: Nachberechnungsdokument zum Dossier 2021 [25]</p> <p>Die Ergebnisse der Responderanalysen zur Verbesserung zeigen, dass es zu Woche 16 gegenüber der Baseline (Tag -28) zu einer signifikanten Verbesserung der PNH-assoziierten Symptome Fatigue (erhoben anhand des FACIT-Fatigue und des EORTC QLQ-C30) und Dyspnoe (erhoben anhand des EORTC QLQ-C30) unter Behandlung mit Pegcetacoplan im Vergleich zu Eculizumab kommt. Auch für die mittels EORTC QLQ-C30 erhobene Rollenfunktion und für alle Subskalen der LASA Skala zeigten sich unter Pegcetacoplan im Vergleich zu Eculizumab signifikante Vorteile. Unter Pegcetacoplan-Behandlung zeigen sich somit eine relevante Verbesserung der Krankheitssymptomatik, insbesondere der Fatigue, und eine spürbar verbesserte gesundheitsbezogene Lebensqualität.</p> <p>In der Gesamtschau ergibt sich aus Sicht der Swedish Orphan Biovitrum GmbH demnach sowohl für die Kategorie Morbidität als auch für die Lebensqualität ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 30 Z. 15 ff	<p>Nachreichung zusätzlicher Analysen</p> <p>1) Umgang mit fehlenden Werten in den Responderanalysen zur Verschlechterung</p> <p><u>Anmerkung:</u> Nutzenbewertung des G-BA: „Des Weiteren wird der Umgang mit fehlenden Werten in den Responderanalysen zur Verschlechterung als nicht adäquat angesehen. Fehlende Werte wurden in den Responderanalysen als Nicht-Ereignis gewertet (d.h. Personen mit fehlenden Werten wurden als Personen ohne Verbesserung/Verschlechterung klassifiziert). Das ist adäquat für Responderanalysen zur Verbesserungen, aber für die Responderanalysen zur Verschlechterung wird das als nicht plausibel bewertet. Es liegt diesbezüglich keine Begründung vor.“</p> <p><u>Ergänzende Informationen:</u> Im Dossier wurden für die Responderanalysen fehlende Werte als Nicht-Ereignis gewertet. Wie vom G-BA angemerkt, entspricht dieses Vorgehen für Responderanalysen zur Verschlechterung nicht dem konservativen Ansatz und kann in Folge zu einer Unterschätzung der</p>	<p>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</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																				
	<p>Anzahl an Patienten mit Verschlechterung führen. Um die Verschlechterung der PNH-Symptomatik bzw. der gesundheitsbezogenen Lebensqualität adäquat abzubilden, werden im folgenden Responderanalysen dargestellt, bei denen fehlende Werte als Ereignis berücksichtigt werden. In Tabelle 5 werden dafür die Ergebnisse der Responderanalysen zur Verschlechterung im FACIT-Fatigue, LASA und den gemäß Groth et al. (2017) [21] in der Indikation PNH relevanten EORTC QLQ-C30 Subskalen dargestellt.</p> <p>Tabelle 5: Responderanalysen zur Verschlechterung gegenüber Baseline (Tag -28) zu Woche 16</p> <table border="1" data-bbox="291 893 1209 1340"> <thead> <tr> <th data-bbox="291 893 515 965">PEGASUS (APL2-302)</th> <th data-bbox="515 893 750 965">Pegcetacoplan</th> <th data-bbox="750 893 974 965">Eculizumab</th> <th data-bbox="974 893 1209 965">Pegcetacoplan vs. Eculizumab</th> </tr> <tr> <td></td> <td data-bbox="515 965 750 1077">Patienten n/N [95 %-KI]</td> <td data-bbox="750 965 974 1077">mit Ereignis (%)^a</td> <td data-bbox="974 965 1209 1077">RR [95 %-KI] p-Wert^b</td> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4" data-bbox="291 1077 1209 1157">Verschlechterung des FACIT-Fatigue-Scores um eine MCID von ≥ 15 % der Skalenspannweite (≥ 8 Punkte)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="291 1157 515 1260">zu Woche 16</td> <td data-bbox="515 1157 750 1260">6/41 (14,6) [5,6; 29,2]</td> <td data-bbox="750 1157 974 1260">12/39 (30,8) [17,0; 47,6]</td> <td data-bbox="974 1157 1209 1260">0,48 [0,20; 1,14] 0,1104</td> </tr> <tr> <td colspan="4" data-bbox="291 1260 1209 1340">Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 Scores Schmerz um eine MCID von ≥ 10 Punkten</td> </tr> </tbody> </table>	PEGASUS (APL2-302)	Pegcetacoplan	Eculizumab	Pegcetacoplan vs. Eculizumab		Patienten n/N [95 %-KI]	mit Ereignis (%) ^a	RR [95 %-KI] p-Wert ^b	Verschlechterung des FACIT-Fatigue-Scores um eine MCID von ≥ 15 % der Skalenspannweite (≥ 8 Punkte)				zu Woche 16	6/41 (14,6) [5,6; 29,2]	12/39 (30,8) [17,0; 47,6]	0,48 [0,20; 1,14] 0,1104	Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 Scores Schmerz um eine MCID von ≥ 10 Punkten				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.
PEGASUS (APL2-302)	Pegcetacoplan	Eculizumab	Pegcetacoplan vs. Eculizumab																			
	Patienten n/N [95 %-KI]	mit Ereignis (%) ^a	RR [95 %-KI] p-Wert ^b																			
Verschlechterung des FACIT-Fatigue-Scores um eine MCID von ≥ 15 % der Skalenspannweite (≥ 8 Punkte)																						
zu Woche 16	6/41 (14,6) [5,6; 29,2]	12/39 (30,8) [17,0; 47,6]	0,48 [0,20; 1,14] 0,1104																			
Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 Scores Schmerz um eine MCID von ≥ 10 Punkten																						

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>					
	zu Woche 16	16/41 (39,0) [24,2; 55,5]	19/39 (48,7) [32,4; 65,2]	0,80 [0,49; 1,32] 0,4993		
	Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 Scores Fatigue um eine MCID von ≥ 10 Punkten					
	zu Woche 16	8/41 (19,5) [8,8; 34,9]	15/39 (38,5) [23,4; 55,4]	0,51 [0,24; 1,06] 0,0842		
	Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 Scores Dyspnoe um eine MCID von ≥ 10 Punkten					
	zu Woche 16	6/41 (14,6) [5,6; 29,2]	8/39 (20,5) [9,3; 36,5]	0,71 [0,27; 1,87] 0,5640		
	Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 Scores Insomnie um eine MCID von ≥ 10 Punkten					
	zu Woche 16	8/41 (19,5) [8,8; 34,9]	8/39 (20,5) [9,3; 36,5]	0,95 [0,40; 2,29] 1,0000		
	Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 Scores Rollenfunktion um eine MCID von ≥ 10 Punkten					
	zu Woche 16	10/41 (24,4) [12,4; 40,3]	16/39 (41,0) [25,6; 57,9]	0,59 [0,31; 1,15] 0,1527		

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																				
	<table border="1"> <tr> <td colspan="4">Verschlechterung des LASA-Gesamtscores um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite</td> </tr> <tr> <td>zu Woche 16</td> <td>8/41 (19,5) [8,8; 34,9]</td> <td>9/39 (23,1) [11,1; 39,3]</td> <td>0,85 [0,36; 1,97] 0,7876</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Verschlechterung des LASA-Scores Aktivitätslevel um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite</td> </tr> <tr> <td>zu Woche 16</td> <td>7/41 (17,1) [7,2; 32,1]</td> <td>8/39 (20,5) [9,3; 36,5]</td> <td>0,83 [0,33; 2,08] 0,7785</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Verschlechterung des LASA-Scores Fähigkeit alltägliche Aktivitäten durchzuführen um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite</td> </tr> <tr> <td>zu Woche 16</td> <td>8/41 (19,5) [8,8; 34,9]</td> <td>12/39 (30,8) [17,0; 47,6]</td> <td>0,63 [0,29; 1,38] 0,3055</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Verschlechterung des LASA-Scores Generelle Lebensqualität um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite</td> </tr> <tr> <td>zu Woche 16</td> <td>10/41 (24,4) [12,4; 40,3]</td> <td>8/39 (20,5) [9,3; 36,5]</td> <td>1,19 [0,52; 2,70] 0,7910</td> </tr> <tr> <td colspan="4"> Datenschnitt vom 06.11.2020 a: Analysepopulation: ITT-Population; Patienten mit fehlenden Daten werden als Responder betrachtet. b: RR inkl. p-Wert berechnet mittels exaktem Fisher's Test. Für das RR wird das </td> </tr> </table>	Verschlechterung des LASA-Gesamtscores um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite				zu Woche 16	8/41 (19,5) [8,8; 34,9]	9/39 (23,1) [11,1; 39,3]	0,85 [0,36; 1,97] 0,7876	Verschlechterung des LASA-Scores Aktivitätslevel um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite				zu Woche 16	7/41 (17,1) [7,2; 32,1]	8/39 (20,5) [9,3; 36,5]	0,83 [0,33; 2,08] 0,7785	Verschlechterung des LASA-Scores Fähigkeit alltägliche Aktivitäten durchzuführen um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite				zu Woche 16	8/41 (19,5) [8,8; 34,9]	12/39 (30,8) [17,0; 47,6]	0,63 [0,29; 1,38] 0,3055	Verschlechterung des LASA-Scores Generelle Lebensqualität um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite				zu Woche 16	10/41 (24,4) [12,4; 40,3]	8/39 (20,5) [9,3; 36,5]	1,19 [0,52; 2,70] 0,7910	Datenschnitt vom 06.11.2020 a: Analysepopulation: ITT-Population; Patienten mit fehlenden Daten werden als Responder betrachtet. b: RR inkl. p-Wert berechnet mittels exaktem Fisher's Test. Für das RR wird das				
Verschlechterung des LASA-Gesamtscores um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite																																						
zu Woche 16	8/41 (19,5) [8,8; 34,9]	9/39 (23,1) [11,1; 39,3]	0,85 [0,36; 1,97] 0,7876																																			
Verschlechterung des LASA-Scores Aktivitätslevel um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite																																						
zu Woche 16	7/41 (17,1) [7,2; 32,1]	8/39 (20,5) [9,3; 36,5]	0,83 [0,33; 2,08] 0,7785																																			
Verschlechterung des LASA-Scores Fähigkeit alltägliche Aktivitäten durchzuführen um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite																																						
zu Woche 16	8/41 (19,5) [8,8; 34,9]	12/39 (30,8) [17,0; 47,6]	0,63 [0,29; 1,38] 0,3055																																			
Verschlechterung des LASA-Scores Generelle Lebensqualität um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite																																						
zu Woche 16	10/41 (24,4) [12,4; 40,3]	8/39 (20,5) [9,3; 36,5]	1,19 [0,52; 2,70] 0,7910																																			
Datenschnitt vom 06.11.2020 a: Analysepopulation: ITT-Population; Patienten mit fehlenden Daten werden als Responder betrachtet. b: RR inkl. p-Wert berechnet mittels exaktem Fisher's Test. Für das RR wird das																																						

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<div data-bbox="293 528 1202 643" style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>zweiseitige 95 %-Wald-KI dargestellt. Das Nachberechnungsdokument beinhaltet darüber hinaus Angaben zum OR und RD. Quelle: Nachberechnungsdokument zur Stellungnahme 2022 [24]</p> </div> <p>Analog zu den im Dossier präsentierten Responderanalysen, bei denen fehlende Werte als Nicht-Ereignis gewertet wurden, zeigen die in Tabelle 5 dargestellten Ergebnisse der konservativer gerechneten Responderanalysen Vorteile für Pegcetacoplan. Die Vorteile sind jedoch geringer und erreichen nicht mehr die statistische Signifikanz. Bei der Interpretation der Ergebnisse ist jedoch zu beachten, dass für die Neudurchführung der Analysen mehr Patienten durch die Imputation aufgrund fehlender Daten als Non-Responder gewertet wurden, als Patienten mit einem tatsächlich beobachteten Effekt in die Analyse eingingen. Dabei ist es jedoch als unwahrscheinlich anzunehmen, dass sämtliche Patienten mit fehlenden Daten eine Verschlechterung um den relevanten Schwellenwert aufgewiesen haben. Somit stellen die Ergebnisse in Tabelle 5 wahrscheinlich eine Überschätzung der Anzahl an Patienten mit einer Verschlechterung dar und die tatsächlichen Effektunterschiede würden stärker zum Vorteil von Pegcetacoplan und somit ähnlicher zu den im Dossier präsentierten Responderanalysen ausfallen.</p> <p>2) Hedges' g aus MMRM-Analysen</p>	

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 30 Z. 23 ff	<p><u>Anmerkung:</u> Nutzenbewertung des G-BA: <i>„Die vorgelegten MMRM-Analysen entsprechend präspezifizierten Analysen im Studienbericht und beschreiben die Veränderung in den Scores von Baseline bis Woche 16 ohne die Werte der Run-in-Periode zu berücksichtigen. Die Analysen erfolgten stratifiziert nach den Randomisierungsstrata. Es liegen keine Analysen zum Hedges g für die Einschätzung der klinischen Relevanz der beobachteten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen vor.“</i></p> <p><u>Ergänzende Informationen:</u> Neben den Responderanalysen zur Verbesserung und Verschlechterung wurden im Dossier MMRM-Analysen der Veränderung in den Scores von Baseline bis Woche 16 dargestellt. Da die Ableitung des Zusatznutzens maßgeblich über die Responderanalysen durchgeführt wurde, wurde nicht für alle im MMRM-Modell beobachteten Zwischengruppenunterschiede ein Hedges' g berechnet. Für die vorliegende Stellungnahme werden in Tabelle 6 die Hedges' g für die Zwischengruppenunterschiede aus den MMRM-Analysen von Baseline bis Woche 16 ergänzt.</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																														
<p>Tabelle 6: Hedges' g für Zwischengruppenunterschiede der Veränderung in den Scores von Baseline bis Woche 16</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="2">Pegcetacoplan</th> <th colspan="2">Eculizumab</th> <th>Pegcetacoplan vs. Eculizumab</th> </tr> <tr> <th></th> <th>n^a/N^b (%) MW (SD)</th> <th>Veränderung zu Baseline LS-Mean (SE) [95 %-KI]^c</th> <th>n^a/N^b (%) MW (SD)</th> <th>Veränderung zu Baseline LS-Mean (SE) [95 %-KI]^c</th> <th>ΔLS-Mean (SE) [95 %-KI]; p-Wert^c Hedges'g (SE) [95 %-KI]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="6">Veränderung des FACIT-Fatigue-Scores</td> </tr> <tr> <td>Baseline</td> <td>41/41 (100,0) 32,16 (11,38)</td> <td>/</td> <td>38/39 (97,4) 31,55 (12,51)</td> <td>/</td> <td>/</td> </tr> <tr> <td>Woche 2</td> <td>40/41 (97,6) 43,38 (6,89)</td> <td>11,13 (1,23) [8,68; 13,58]</td> <td>37/39 (94,9) 32,71 (10,96)</td> <td>0,72 (1,32) [-1,90; 3,34]</td> <td>10,41 (1,70) [7,02; 13,81]; <0,0001 0,96 (0,24) [0,49; 1,43]</td> </tr> </tbody> </table>				Pegcetacoplan		Eculizumab		Pegcetacoplan vs. Eculizumab		n ^a /N ^b (%) MW (SD)	Veränderung zu Baseline LS-Mean (SE) [95 %-KI] ^c	n ^a /N ^b (%) MW (SD)	Veränderung zu Baseline LS-Mean (SE) [95 %-KI] ^c	ΔLS-Mean (SE) [95 %-KI]; p-Wert ^c Hedges'g (SE) [95 %-KI]	Veränderung des FACIT-Fatigue-Scores						Baseline	41/41 (100,0) 32,16 (11,38)	/	38/39 (97,4) 31,55 (12,51)	/	/	Woche 2	40/41 (97,6) 43,38 (6,89)	11,13 (1,23) [8,68; 13,58]	37/39 (94,9) 32,71 (10,96)	0,72 (1,32) [-1,90; 3,34]	10,41 (1,70) [7,02; 13,81]; <0,0001 0,96 (0,24) [0,49; 1,43]
	Pegcetacoplan		Eculizumab		Pegcetacoplan vs. Eculizumab																											
	n ^a /N ^b (%) MW (SD)	Veränderung zu Baseline LS-Mean (SE) [95 %-KI] ^c	n ^a /N ^b (%) MW (SD)	Veränderung zu Baseline LS-Mean (SE) [95 %-KI] ^c	ΔLS-Mean (SE) [95 %-KI]; p-Wert ^c Hedges'g (SE) [95 %-KI]																											
Veränderung des FACIT-Fatigue-Scores																																
Baseline	41/41 (100,0) 32,16 (11,38)	/	38/39 (97,4) 31,55 (12,51)	/	/																											
Woche 2	40/41 (97,6) 43,38 (6,89)	11,13 (1,23) [8,68; 13,58]	37/39 (94,9) 32,71 (10,96)	0,72 (1,32) [-1,90; 3,34]	10,41 (1,70) [7,02; 13,81]; <0,0001 0,96 (0,24) [0,49; 1,43]																											

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Woche 4	39/41 (95,1) 41,00 (10,50)	9,02 (1,45) [6,13; 11,91]	36/39 (92,3) 28,09 (12,10)	-3,76 (1,54) [-6,82; -0,69]	12,78 (2,03) [8,73; 16,82]; <0,0001 1,26 (0,25) [0,76; 1,75]
	Woche 6	39/41 (95,1) 40,28 (10,03)	8,17 (1,41) [5,36; 10,98]	37/39 (94,9) 30,84 (12,20)	-1,29 (1,49) [-4,25; 1,67]	9,46 (1,97) [5,54; 13,37]; <0,0001 0,90 (0,24) [0,43; 1,37]
	Woche 8	37/41 (90,2) 42,46 (8,78)	10,77 (1,30) [8,18; 13,37]	37/39 (94,9) 32,27 (11,64)	-0,32 (1,37) [-3,04; 2,40]	11,09 (1,79) [7,52; 14,66]; <0,0001 1,20 (0,25) [0,70; 1,69]
	Woche 12	38/41 (92,7) 42,18 (7,87)	10,46 (1,32) [7,84; 13,07]	38/39 (97,4) 30,72 (12,15)	-0,71 (1,37) [-3,43; 2,02]	11,16 (1,80) [7,57; 14,76]; <0,0001 1,14 (0,25) [0,66; 1,63]
	Woche 16	36/41 (87,8) 41,81 (9,61)	9,67 (1,41) [6,87; 12,47]	37/39 (94,9) 30,84 (11,68)	-1,69 (1,47) [-4,61; 1,22]	11,36 (1,94) [7,49; 15,24]; <0,0001 1,18 (0,25) [0,68; 1,68]

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Veränderung des EORTC QLQ C30 Symptomskalen Scores Schmerz						
Baseline	41/41 (100,0) 19,51 (26,85)	/	38/39 (97,4) 15,79 (25,10)	/	/	
Woche 2	40/41 (97,6) 16,25 (21,51)	-2,56 (3,52) [-9,58; 4,45]	37/39 (94,9) 23,25 (31,13)	6,81 (3,73) [-0,61; 14,24]		-9,38 (4,91) [-19,17; 0,41]; 0,0602 -0,44 (0,23) [-0,89; 0,01]
Woche 4	39/41 (95,1) 19,23 (29,25)	0,03 (4,16) [-8,25; 8,31]	37/39 (94,9) 23,25 (31,13)	6,71 (4,34) [-1,93; 15,35]		-6,68 (5,81) [-18,28; 4,91]; 0,2543 -0,31 (0,23) [-0,76; 0,15]
Woche 6	39/41 (95,1) 18,38 (27,25)	0,47 (3,52) [-6,53; 7,47]	38/39 (97,4) 20,94 (25,85)	4,88 (3,68) [-2,44; 12,19]		-4,40 (4,86) [-14,09; 5,29]; 0,3682 -0,26 (0,23) [-0,71; 0,19]

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
	Woche 8	37/41 (90,2) 16,22 (25,00)	-3,53 (3,65) [-10,79; 3,73]	38/39 (97,4) 21,79 (28,91)	5,75 (3,74) [-1,69; 13,20]	-9,29 (5,00) [-19,26; 0,69]; 0,0675 -0,48 (0,23) [-0,94; -0,03]	
	Woche 12	37/41 (90,2) 17,57 (23,22)	-2,12 (3,23) [-8,55; 4,31]	38/39 (97,4) 19,23 (27,98)	0,49 (3,31) [-6,10; 7,08]	-2,61 (4,37) [-11,32; 6,10]; 0,5522 -0,22 (0,23) [-0,67; 0,24]	
	Woche 16	36/41 (87,8) 19,91 (26,67)	1,41 (4,12) [-6,78; 9,61]	37/39 (94,9) 25,88 (27,32)	9,44 (4,19) [1,10; 17,78]	-8,03 (5,68) [-19,34; 3,29]; 0,1618 -0,39 (0,24) [-0,85; 0,08]	
	Veränderung des EORTC QLQ C30 Symptomskalen Scores Fatigue						
	Baseline	41/41 (100,0) 49,59 (29,09)	/	38/39 (97,4) 50,29 (24,74)	/	/	

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Woche 2	40/41 (97,6) 23,61 (19,68)	-26,25 (3,23) [-32,69; -19,81]	37/39 (94,9) 45,91 (25,60)	-4,99 (3,43) [-11,82; 1,85]	-21,26 (4,53) [-30,28; -12,24]; <0,0001 -0,78 (0,24) [-1,25; -0,32]
	Woche 4	39/41 (95,1) 27,35 (25,85)	-23,01 (3,56) [-30,09; -15,94]	36/39 (92,3) 61,26 (29,35)	9,88 (3,76) [2,40; 17,37]	-32,90 (5,00) [-42,86; -22,94]; <0,0001 -1,34 (0,26) [-1,84; -0,84]
	Woche 6	39/41 (95,1) 32,19 (24,95)	-18,41 (3,16) [-24,70; -12,12]	38/39 (97,4) 49,00 (24,54)	-0,79 (3,31) [-7,38; 5,80]	-17,62 (4,38) [-26,34; -8,90]; 0,0001 -0,75 (0,24) [-1,21; -0,29]
	Woche 8	37/41 (90,2) 28,53 (24,36)	-22,92 (3,39) [-29,66; -16,18]	38/39 (97,4) 47,01 (27,63)	-2,54 (3,49) [-9,49; 4,41]	-20,38 (4,68) [-29,69; -11,06]; <0,0001 -0,94 (0,24) [-1,42; -0,46]
	Woche 12	37/41 (90,2) 29,43 (19,98)	-22,48 (3,05) [-28,56; -16,41]	37/39 (94,9) 52,05 (24,25)	1,38 (3,17) [-4,92; 7,69]	-23,87 (4,19) [-32,21; -15,53]; <0,0001 -1,08 (0,25) [-1,57; -0,60]

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>					
	Woche 16	36/41 (87,8) 28,40 (22,61)	-22,46 (3,31) [-29,04; -15,88]	37/39 (94,9) 48,54 (25,63)	-0,48 (3,41) [-7,27; 6,32]	-21,99 (4,56) [-31,06; -12,91]; <0,0001 -0,94 (0,25) [-1,42; -0,45]
	Veränderung des EORTC QLQ C30 Symptomskalen Scores Dyspnoe					
	Baseline	41/41 (100,0) 33,33 (27,89)	/	38/39 (97,4) 43,86 (32,05)	/	/
	Woche 2	40/41 (97,6) 15,00 (23,81)	-21,81 (3,60) [-28,97; -14,64]	37/39 (94,9) 32,46 (27,39)	-9,77 (3,81) [-17,36; -2,18]	-12,03 (5,06) [-22,11; -1,96]; 0,0199 -0,20 (0,23) [-0,65; 0,24]
	Woche 4	39/41 (95,1) 18,80 (28,40)	-18,52 (4,34) [-27,16; -9,88]	36/39 (92,3) 52,25 (32,91)	11,14 (4,57) [2,04; 20,24]	-29,66 (6,14) [-41,90; -17,43]; <0,0001 -0,77 (0,24) [-1,24; -0,30]

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Woche 6	39/41 (95,1) 17,09 (25,21)	-20,31 (3,49) [-27,26; -13,35]	38/39 (97,4) 38,46 (25,98)	-2,54 (3,66) [-9,83; 4,74]	-17,77 (4,86) [-27,45; -8,08]; 0,0005 -0,39 (0,23) [-0,84; 0,06]
	Woche 8	37/41 (90,2) 15,32 (23,03)	-22,70 (3,53) [-29,73; -15,66]	37/39 (94,9) 35,96 (27,27)	-4,07 (3,68) [-11,38; 3,25]	-18,63 (4,90) [-28,40; -8,86]; 0,0003 -0,44 (0,24) [-0,90; 0,02]
	Woche 12	37/41 (90,2) 17,12 (26,78)	-20,83 (3,62) [-28,05; -13,61]	37/39 (94,9) 37,72 (24,72)	-3,01 (3,74) [-10,47; 4,44]	-17,81 (5,01) [-27,81; -7,81]; 0,0007 -0,45 (0,24) [-0,91; 0,01]
	Woche 16	36/41 (87,8) 15,74 (24,54)	-21,53 (3,61) [-28,72; -14,35]	37/39 (94,9) 36,84 (26,61)	-3,86 (3,70) [-11,24; 3,52]	-17,67 (4,98) [-27,59; -7,75]; 0,0007 -0,49 (0,24) [-0,95; -0,02]
	Veränderung des EORTC QLQ C30 Symptomskalen Scores Insomnie					

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Baseline	41/41 (100,0) 32,52 (34,55)	/	38/39 (97,4) 29,82 (29,80)	/	/	
	Woche 2	40/41 (97,6) 23,33 (35,57)	-9,80 (3,43) [-16,64; -2,97]	37/39 (94,9) 32,46 (31,47)	2,52 (3,65) [-4,73; 9,78]	-12,33 (4,82) [-21,94; -2,72]; 0,0126 -0,53 (0,23) [-0,98; -0,07]	
	Woche 4	39/41 (95,1) 25,64 (31,96)	-8,06 (3,56) [-15,14; -0,97]	36/39 (92,3) 33,33 (35,14)	2,72 (3,77) [-4,78; 10,21]	-10,77 (5,00) [-20,73; -0,82]; 0,0343 -0,48 (0,23) [-0,94; -0,02]	
	Woche 6	39/41 (95,1) 22,22 (29,94)	-9,21 (3,08) [-15,35; -3,07]	38/39 (97,4) 25,64 (29,08)	-4,55 (3,25) [-11,02; 1,92]	-4,66 (4,27) [-13,17; 3,85]; 0,2786 -0,27 (0,23) [-0,72; 0,18]	
	Woche 8	37/41 (90,2) 20,72 (34,56)	-13,41 (3,19) [-19,76; -7,05]	38/39 (97,4) 23,93 (26,43)	-6,31 (3,28) [-12,84; 0,23]	-7,10 (4,37) [-15,81; 1,61]; 0,1087 -0,40 (0,23) [-0,86; 0,06]	

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>					
	Woche 12	37/41 (90,2) 22,52 (29,45)	-11,84 (4,20) [-20,20; -3,49]	37/39 (94,9) 31,58 (30,95)	1,76 (4,30) [-6,80; 10,32]	-13,60 (5,85) [-25,27; -1,94]; 0,0229 -0,57 (0,24) [-1,04; -0,11]
	Woche 16	36/41 (87,8) 23,15 (35,47)	-9,70 (3,61) [-16,89; -2,52]	37/39 (94,9) 24,56 (28,67)	-5,52 (3,71) [-12,91; 1,87]	-4,18 (5,00) [-14,13; 5,78]; 0,4059 -0,23 (0,23) [-0,69; 0,24]
	Veränderung des EORTC QLQ C30 Symptomskalen Scores Rollenfunktion					
	Baseline	41/41 (100,0) 63,82 (29,56)	/	38/39 (97,4) 59,65 (33,92)	/	/
	Woche 2	40/41 (97,6) 83,75 (22,80)	20,68 (3,48) [13,75; 27,61]	37/39 (94,9) 59,21 (28,92)	-1,92 (3,71) [-9,31; 5,47]	22,60 (4,85) [12,94; 32,27]; <0,0001 0,70 (0,24) [0,24; 1,16]

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Woche 4	39/41 (95,1) 78,63 (28,60)	16,65 (4,52) [7,66; 25,64]	36/39 (92,3) 49,55 (34,58)	-11,28 (4,77) [-20,77; -1,79]	27,92 (6,38) [15,21; 40,63]; <0,0001 0,75 (0,24) [0,28; 1,22]
	Woche 6	39/41 (95,1) 79,06 (26,96)	15,95 (3,58) [8,83; 23,08]	38/39 (97,4) 58,12 (26,18)	-2,84 (3,76) [-10,33; 4,64]	18,80 (4,95) [8,93; 28,66]; 0,0003 0,58 (0,23) [0,12; 1,04]
	Woche 8	37/41 (90,2) 81,98 (22,01)	20,35 (3,39) [13,61; 27,09]	38/39 (97,4) 59,40 (27,78)	-1,96 (3,53) [-8,98; 5,06]	22,31 (4,63) [13,08; 31,54]; <0,0001 0,79 (0,24) [0,32; 1,26]
	Woche 12	37/41 (90,2) 81,08 (21,93)	19,95 (3,52) [12,94; 26,97]	37/39 (94,9) 59,65 (30,42)	-0,88 (3,68) [-8,21; 6,45]	20,83 (4,85) [11,17; 30,50]; <0,0001 0,71 (0,24) [0,24; 1,18]
	Woche 16	36/41 (87,8) 78,70 (26,01)	16,22 (4,11) [8,04; 24,40]	37/39 (94,9) 54,82 (32,63)	-6,89 (4,25) [-15,36; 1,58]	23,11 (5,70) [11,74; 34,47]; 0,0001 0,74 (0,24) [0,27; 1,22]

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Veränderung des LASA Gesamtscores						
Baseline	40/41 (97,6) 161,00 (67,99)	/	38/39 (97,4) 156,66 (61,27)	/	/	
Woche 2	39/41 (95,1) 221,41 (54,60)	59,43 (8,58) [42,32; 76,53]	37/39 (94,9) 162,29 (61,91)	4,17 (9,07) [-13,89; 22,23]	55,26 (11,94) [31,44; 79,07]; <0,0001 0,81 (0,24) [0,34; 1,28]	
Woche 4	38/41 (92,7) 218,39 (71,25)	57,47 (9,45) [38,65; 76,29]	37/39 (94,9) 119,58 (67,62)	-37,74 (9,85) [-57,35; - 18,13]	95,21 (13,14) [69,03; 121,38]; <0,0001 1,55 (0,26) [1,03; 2,07]	
Woche 6	37/41 (90,2) 211,11 (74,46)	49,73 (9,01) [31,77; 67,68]	38/39 (97,4) 146,67 (64,13)	-13,34 (9,31) [-31,88; 5,20]	63,07 (12,43) [38,29; 87,84]; <0,0001 1,04 (0,25) [0,55; 1,52]	

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>					
	Woche 8	36/41 (87,8) 214,00 (64,64)	57,39 (9,05) [39,37; 75,41]	37/39 (94,9) 154,74 (66,65)	-6,67 (9,33) [-25,24; 11,90]	64,06 (12,45) [39,24; 88,88]; <0,0001 1,08 (0,25) [0,59; 1,57]
	Woche 12	36/41 (87,8) 221,19 (60,99)	64,07 (8,96) [46,23; 81,91]	38/39 (97,4) 151,26 (64,41)	-3,37 (9,13) [-21,55; 14,82]	67,43 (12,24) [43,04; 91,83]; <0,0001 1,13 (0,25) [0,64; 1,62]
	Woche 16	35/41 (85,4) 213,33 (68,36)	53,22 (8,92) [35,44; 71,00]	37/39 (94,9) 148,71 (64,47)	-10,69 (9,15) [-28,91; 7,53]	63,91 (12,22) [39,54; 88,29]; <0,0001 1,21 (0,26) [0,71; 1,72]
	Veränderung des LASA Scores Aktivitätslevel					
	Baseline	40/41 (97,6) 50,68 (23,48)	/	38/39 (97,4) 46,87 (21,56)	/	/

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Woche 2	39/41 (95,1) 72,77 (18,68)	22,79 (2,91) [16,99; 28,60]	37/39 (94,9) 53,18 (20,32)	5,57 (3,07) [-0,55; 11,69]	17,22 (4,07) [9,11; 25,33]; <0,0001 0,66 (0,24) [0,20; 1,13]
	Woche 4	38/41 (92,7) 71,92 (24,30)	22,05 (3,17) [15,74; 28,37]	37/39 (94,9) 37,29 (21,06)	-10,06 (3,31) [-16,65; -3,48]	32,12 (4,42) [23,30; 40,93]; <0,0001 1,44 (0,26) [0,93; 1,95]
	Woche 6	37/41 (90,2) 68,21 (25,10)	18,60 (3,04) [12,54; 24,67]	38/39 (97,4) 48,00 (21,19)	-0,08 (3,13) [-6,31; 6,15]	18,68 (4,20) [10,31; 27,06]; <0,0001 0,84 (0,24) [0,37; 1,31]
	Woche 8	36/41 (87,8) 70,35 (21,43)	21,56 (3,07) [15,46; 27,67]	37/39 (94,9) 49,39 (22,68)	0,72 (3,15) [-5,55; 6,98]	20,85 (4,22) [12,43; 29,27]; <0,0001 0,98 (0,25) [0,49; 1,47]
	Woche 12	36/41 (87,8) 72,78 (20,64)	24,17 (2,97) [18,25; 30,09]	38/39 (97,4) 46,97 (20,47)	0,45 (3,02) [-5,57; 6,47]	23,72 (4,06) [15,62; 31,82]; <0,0001 1,10 (0,25) [0,61; 1,59]

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>					
	Woche 16	35/41 (85,4) 70,25 (23,75)	20,46 (3,13) [14,21; 26,70]	37/39 (94,9) 46,55 (21,47)	-1,67 (3,19) [-8,04; 4,69]	22,13 (4,31) [13,53; 30,72]; <0,0001 1,18 (0,26) [0,68; 1,68]
	Veränderung des LASA Scores Fähigkeit alltägliche Aktivitäten durchzuführen					
	Baseline	40/41 (97,6) 54,95 (24,06)	/	38/39 (97,4) 54,61 (21,88)	/	/
	Woche 2	39/41 (95,1) 74,46 (18,85)	18,81 (3,14) [12,55; 25,06]	37/39 (94,9) 53,89 (21,86)	-1,46 (3,33) [-8,08; 5,16]	20,27 (4,35) [11,60; 28,94]; <0,0001 0,78 (0,24) [0,31; 1,24]
	Woche 4	38/41 (92,7) 73,03 (24,65)	17,81 (3,45) [10,94; 24,68]	37/39 (94,9) 41,76 (23,40)	-13,07 (3,61) [-20,26; -5,88]	30,88 (4,78) [21,35; 40,41]; <0,0001 1,32 (0,26) [0,82; 1,82]

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Woche 6	37/41 (90,2) 70,61 (26,51)	15,03 (3,51) [8,04; 22,02]	38/39 (97,4) 49,51 (21,80)	-6,19 (3,63) [-13,42; 1,04]	21,22 (4,85) [11,56; 30,88]; <0,0001 0,87 (0,24) [0,39; 1,34]
	Woche 8	36/41 (87,8) 71,22 (21,60)	17,55 (3,40) [10,78; 24,31]	37/39 (94,9) 52,55 (22,53)	-3,46 (3,51) [-10,45; 3,54]	21,01 (4,67) [11,69; 30,32]; <0,0001 0,86 (0,25) [0,38; 1,35]
	Woche 12	36/41 (87,8) 73,41 (21,21)	19,26 (3,32) [12,64; 25,87]	38/39 (97,4) 51,85 (21,52)	-2,22 (3,40) [-8,99; 4,56]	21,48 (4,53) [12,44; 30,51]; <0,0001 0,92 (0,24) [0,44; 1,40]
	Woche 16	35/41 (85,4) 71,58 (22,49)	16,57 (3,26) [10,08; 23,05]	37/39 (94,9) 49,87 (23,05)	-4,94 (3,36) [-11,64; 1,75]	21,51 (4,45) [12,62; 30,39]; <0,0001 1,08 (0,25) [0,58; 1,57]
	Veränderung des LASA Scores Generelle Lebensqualität					

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Baseline	40/41 (97,6) 55,38 (25,16)	/	38/39 (97,4) 55,18 (23,22)	/	/
	Woche 2	39/41 (95,1) 74,18 (18,15)	18,12 (2,95) [12,25; 23,99]	37/39 (94,9) 55,21 (22,19)	0,02 (3,11) [-6,18; 6,22]	18,10 (4,11) [9,91; 26,29]; <0,0001 0,77 (0,24) [0,31; 1,24]
	Woche 4	38/41 (92,7) 73,45 (23,39)	17,85 (3,34) [11,22; 24,49]	37/39 (94,9) 40,53 (25,22)	-14,47 (3,47) [-21,37; -7,57]	32,33 (4,64) [23,08; 41,58]; <0,0001 1,48 (0,26) [0,97; 2,00]
	Woche 6	37/41 (90,2) 72,29 (23,89)	16,32 (3,11) [10,12; 22,52]	38/39 (97,4) 49,15 (23,73)	-6,92 (3,22) [-13,32; -0,51]	23,24 (4,30) [14,66; 31,81]; <0,0001 1,07 (0,25) [0,59; 1,56]
	Woche 8	36/41 (87,8) 72,43 (22,34)	18,33 (3,09) [12,18; 24,48]	37/39 (94,9) 52,79 (23,44)	-3,70 (3,18) [-10,04; 2,64]	22,03 (4,25) [13,55; 30,51]; <0,0001 1,11 (0,25) [0,61; 1,60]

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Woche 12	36/41 (87,8) 75,00 (20,40)	20,71 (3,05) [14,63; 26,78]	38/39 (97,4) 52,44 (24,52)	-1,44 (3,11) [-7,64; 4,75]	22,15 (4,17) [13,83; 30,47]; <0,0001 1,12 (0,25) [0,63; 1,61]
	Woche 16	35/41 (85,4) 71,50 (23,07)	16,41 (3,14) [10,17; 22,66]	37/39 (94,9) 52,29 (23,30)	-3,87 (3,22) [-10,28; 2,53]	20,29 (4,31) [11,70; 28,88]; <0,0001 1,02 (0,25) [0,53; 1,51]
<p>a: Anzahl an auswertbaren Studienteilnehmern für die Analyse mittels MMRM. b: Analysepopulation: ITT-Population c: Analyse basiert auf dem MMRM. Das Modell enthält feste kategoriale Effekte für die Behandlungsgruppe, die Studienvisite, Stratifizierungsvariablen (basierend auf der Transfusions-Vorgeschichte und der Thrombozytenzahl) und die Interaktion zwischen Studienvisite und Behandlungsgruppe sowie die kontinuierliche, feste Kovariate des Scores zu Baseline. Quelle: Nachberechnungsdokument zum Dossier 2021 [25], Nachberechnungsdokument zur Stellungnahme 2022 [24]</p>						
<p>Die Ergebnisse der MMRM-Analysen bestätigen die Ergebnisse der Responderanalysen. Es zeigt sich, dass die Symptombelastung der Patienten gegenüber der Baseline, insbesondere in Hinblick auf die Fatigue, unter Behandlung mit Pegcetacoplan bis Woche 16 im Vergleich zur Behandlung mit Eculizumab deutlich abnimmt, während</p>						

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>die Lebensqualität der Patienten teils erheblich gesteigert werden kann.</p> <p>So zeigt sich eine statistisch signifikante Verbesserung in dem für die PNH-Patienten schwer belastenden Symptom Fatigue (erhoben anhand des FACIT-Fatigue), die einem erheblichen klinisch relevanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen entspricht (ΔLS Mean [95 %-KI] = 11,36 [7,49; 15,24]; <0,0001; Hedges'g [95 %-KI] = 1,18 (0,25) [0,68; 1,68]). Auch anhand des EORTC QLQ-C30 zeigte sich für die Subskala Fatigue zu Woche 16 ein statistisch signifikanter Vorteil der Behandlung mit Pegcetacoplan. Die Zwischengruppenunterschiede zu Woche 16 entsprechen dabei einem beträchtlichen klinisch relevanten Unterschied (ΔLS Mean [95 %-KI] = -21,99 [-31,06; -12,91]; <0,0001; Hedges'g [95 %-KI] = -0,94 [-1,42; -0,45]).</p> <p>Hinsichtlich PNH-spezifischer Aspekte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wie der Rollenfunktion (erhoben anhand des EORTC QLQ-C30) zeigt sich zu Woche 16 eine statistisch signifikante Verbesserung unter Behandlung mit Pegcetacoplan, die einem geringen klinisch relevanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen entspricht (ΔLS Mean [95 %-KI] = 23,11 [11,74; 34,47]; 0,0001; Hedges'g [95 %-KI] = 0,74 [0,27; 1,22]).</p>	

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Und auch anhand der LASA Skala konnte eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten unter Behandlung mit Pegcetacoplan gegenüber der Behandlung mit Eculizumab festgestellt werden. Für alle Subskalen der LASA Skala konnte dabei zu Woche 16 ein statistisch signifikanter Vorteil von Pegcetacoplan, der einem erheblichen klinisch relevanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen entspricht, beobachtet werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • LASA Gesamtscore: ΔLS Mean [95 %-KI] = 63,91 [39,54; 88,29]; <0,0001; Hedges'g [95 %-KI] = 1,21 [0,71; 1,72] • LASA Score zum Aktivitätslevel: ΔLS Mean [95 %-KI] = 22,13 [13,53; 30,72]; <0,0001; Hedges'g [95 %-KI] = 1,18 [0,68; 1,68] • LASA Score zur Fähigkeit alltägliche Aktivitäten durchzuführen: ΔLS Mean [95 %-KI] = 21,51 [12,62; 30,39]; <0,0001; Hedges'g [95 %-KI] = 1,08 [0,58; 1,57] • LASA Score zur generellen Lebensqualität: ΔLS Mean [95 %-KI] = 20,29 [11,70; 28,88]; <0,0001; Hedges'g [95 %-KI] = 1,02 [0,53; 1,51] <p>Somit lässt sich nicht nur anhand der Responderanalysen, sondern auch anhand der standardisierten Mittelwertsdifferenzen ein beträchtlicher bis erheblicher Zusatznutzen von Pegcetacoplan in</p>	

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Bezug auf das schwer beeinträchtigende Krankheitssymptom Fatigue und hinsichtlich der Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität feststellen. Die signifikanten und klinisch relevanten Effektunterschiede in den Endpunkten Fatigue (erhoben anhand des FACIT-Fatigue und EORTC QLQ-C30), Rollenfunktion (erhoben anhand des EORTC QLQ-C30) und verschiedener Aspekte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (erhoben anhand der LASA) zwischen Pegcetacoplan und Eculizumab sind bereits unmittelbar nach Eintritt in die RCP zu beobachten (ab Woche 2) und sind über den gesamten Verlauf der RCP bis Woche 16 beobachtbar. Auch darüber hinaus bleibt der Effekt für Patienten unter Pegcetacoplan-Monotherapie bis Woche 48 bestehen [25]. Daran zeigt sich der schnelle Wirkeintritt von Pegcetacoplan, der nachhaltig zu einer erheblichen Verbesserung anämiebedingter Symptome wie der Fatigue und der Verbesserung der Lebensqualität der Patienten führt.</p> <p>In der Gesamtschau ergibt sich über die verschiedenen Analyse-Methoden (Responder-Analysen, standardisierte Mittelwertsdifferenzen) und verschiedenen patientenerhobenen Fragebögen (LASA, FACIT-Fatigue, EORTC-QLQ-C30) hinweg ein stimmiges und klares Gesamtbild. Aufgrund der hohen Effektivität bezüglich des Erreichens relevanter Therapieziele im Anwendungsgebiet in Kombination mit dem gut kontrollierbaren Sicherheitsprofil ergibt sich für das vorliegende Anwendungsgebiet von Pegcetacoplan im Vergleich zum C5-Inhibitor Eculizumab aus Sicht der</p>	<p>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, regelmäßig 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.</p>

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Swedish Orphan Biovitrum GmbH daher insgesamt ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p>	<p>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.</p> <p>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 Zusatznutzen von Pegcetacoplan zu.</p>

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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.

Literaturverzeichnis

1. Swedish Orphan Biovitrum AB. Fachinformation Aspaveli® 1.080 mg Infusionslösung [Stand: Mai 2022]. 2022.
2. G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff: Pegcetacoplan. Datum der Veröffentlichung: 1. Juli 2022. 2022.
3. EMA. European Medicines Agency. Public summary of opinion on orphan designation. EMA/272964/2017. 2017 [Zugriff: 14.03.2022]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/17/1873-public-summary-opinion-orphan-designation-polyoxy-12-ethanediylalpha-hydro-omega-hydroxy-1515_en.pdf.
4. EMA. European Medicines Agency. Orphan Maintenance Assessment Report. Aspaveli (Pegcetacoplan). Treatment of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. EU/3/17/1873. 2021.
5. BMJV. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V. Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV - zuletzt geändert durch Art. 13 G v. 9.8.2019. 2019 [Zugriff: 14.03.2022]. URL: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
6. Apellis Pharmaceuticals, Inc. Clinical Study Protocol (Amendment 5) - A Phase 3, Randomized, Multicenter, Open-Label, Active-Comparator Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pegcetacoplan in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH). 2020.
7. DGHO. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH) - Leitlinie. 2022.
8. EC. European Commission, Directorate-General For Health And Food Safety. Summary of the 2019 Annual Reporting of Serious Adverse Reactions and Events for Blood and Blood Components (Data Collected From 01/01/2018 to 31/12/2018), Ref. Ares (2020)7537146 - 11/12/2020. 2020.
9. Schrezenmeier H, Röth A, Araten DJ, Kanakura Y, Larratt L, Shammo JM, et al. Baseline clinical characteristics and disease burden in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH): updated analysis from the International PNH Registry. Ann Hematol. 2020;99:1505-1514.
10. McKinley CE, Richards SJ, Munir T, Griffin M, Mitchell LD, Arnold L, et al. Extravascular Hemolysis Due to C3-Loading in Patients with PNH Treated with Eculizumab: Defining the Clinical Syndrome. Blood. 2017;130(Supplement 1):3471.
11. Lee JW, Sicre de Fontbrune F, Wong Lee Lee L, Pessoa V, Gualandro S, Füreder W, et al. Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in adult patients with PNH naive to complement inhibitors: the 301 study. Blood. 2019;133(6):530-539.
12. Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood. 2014;124(18):2804-2811.

13. Risitano AM, Marotta S, Ricci P, Marano L, Frieri C, Cacace F, et al. Anti-complement Treatment for Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Time for Proximal Complement Inhibition? A Position Paper From the SAAWP of the EBMT. *Front Immunol.* 2019;10:1157.
14. Debureaux P-E, Cacace F, Silva BGP, Barone F, Calado RT, Sicre de Fontbrune F, et al., Hematological Response to Eculizumab in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Application of a Novel Classification to Identify Unmet Clinical Needs and Future Clinical Goals. *Blood* 2019.
15. Hillmen P, Muus P, Röth A, Elebute MO, Risitano AM, Schrezenmeier H, et al. Long-term safety and efficacy of sustained eculizumab treatment in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Br J Haematol.* 2013;162:62-73.
16. Kulasekararaj AG, Hill A, Rottinghaus ST, Langemeijer S, Wells R, Gonzalez-Fernandez FA, et al. Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in C5-inhibitor-experienced adult patients with PNH: the 302 study. *Blood.* 2019;133(6):540-549.
17. Schrezenmeier H, Kulasekararaj A, Mitchell L, Sicre de Fontbrune F, Devos T, Okamoto S, et al. One-year efficacy and safety of ravulizumab in adults with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria naïve to complement inhibitor therapy: open-label extension of a randomized study. *Ther Adv Hematol.* 2020;11:1-14.
18. Apellis Pharmaceuticals, Inc. Clinical Study Report (Week 48 Analysis) - A Phase 3, Randomized, Multicenter, Open-Label, Active-Comparator Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pegcetacoplan in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH). 2021.
19. Apellis Pharmaceuticals, Inc. A Phase 3, Randomized, Multi-Center, Open-Label, Active-Comparator Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of APL-2 in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) - Note to File: Randomization Stratification Revision Plan. 2019.
20. BÄK. Bundeärztekammer, Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten, Gesamtnovelle 2020 in der vom Vorstand der Bundesärztekammer auf Empfehlung des Wissenschaftlichen Beirats am 21.08.2020 beschlossenen Fassung. 2020 [Zugriff: 14.03.2022]. URL: https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/pdf-Ordner/MuE/Querschnitts-Leitlinien_BAEK_zur_Therapie_mit_Blutkomponenten_und_Plasmaderivaten_-_Gesamtnovelle_2020.pdf.
21. Groth M, Singer S, Niedeggen C, Petermann-Meyer A, Röth A, Schrezenmeier H, et al. Development of a disease-specific quality of life questionnaire for patients with aplastic anemia and/or paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (QLQ-AA/PNH)-report on phases I and II. *Ann Hematol.* 2017;96(2):171-181.
22. Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A. on behalf of the EORTC Quality of Life Group. The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd Edition). European Organisation for Research and Treatment of Cancer; Brussels 2001.
23. Apellis Pharmaceuticals, Inc. Clinical Study Report (Week 16 Analysis) - A Phase 3, Randomized, Multicenter, Open-Label, Active-Comparator Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of APL-2 in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH). 2020.

24. Swedish Orphan Biovitrum GmbH. Statistische Nachberechnungen zur Stellungnahme zur Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO vom 01. Juli 2022 zu Pegcetacoplan (Aspaveli®). 2022.
25. Swedish Orphan Biovitrum GmbH. Statistische Nachberechnungen zur PEGASUS-Studie. 2021.

5.2 Stellungnahme von Dr. Jens Panse, Uniklinik RWTH Aachen

Datum	12. Juli 2022
Stellungnahme zu	Pegcetacoplan/Aspaveli®
Stellungnahme von	PD Dr. med. Jens Panse, Klinik für Hämatologie, Onkologie, Hämostaseologie und Stammzelltransplantation (Med. Klinik IV) der Uniklinik RWTH Aachen

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: PD Dr. med. Jens Panse

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zu dem Endpunkt Transfusionsfreiheit</p> <p>Die Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH) ist eine klinisch variable Erkrankung. Betroffene Patienten leiden unter intra- und im Verlauf durch terminale Komplementinhibition entstehende extravasale Hämolyse. Klinisch wichtig ist die Neigung zu Thrombosen und eine variabel ausgeprägte Zytopenie, die sich subklinisch oder auch als Panzytopenie darstellt. Die Erkrankung ist vordergründig maßgeblich durch die hämolytische Anämie gekennzeichnet, mit den daraus resultierenden charakteristischen Symptomen wie Schwäche, Fatigue, Belastungsdyspnoe und Hämolyse bedingten Symptomen wie Bauchschmerzen, Schluckbeschwerden bis hin zu thromboembolischen Komplikationen [1].</p> <p>Für das Patientenkollektiv, das in der PEGASUS-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pegcetacoplan im Vergleich zu Eculizumab eingeschlossen wurde, waren die Einschlusskriterien so gewählt, dass ausschließlich langjährig mit C5-Inhibitor vorbehandelte Patienten eingeschlossen wurden. Diese Patienten wiesen trotz ihrer Vortherapie mit Eculizumab (oft über mehrere Jahre) einen Hb-Wert von unter 10,5 g/dl und damit ein eindeutig suboptimales Ansprechen auf. Trotz langjähriger terminaler Complementinhibition – in bei etwa einem Viertel auch erhöhter Eculizumabdosis (1200 -1500 mg alle 14 Tage statt 900 mg) – erreichten diese Patienten über Jahre hinweg leider nur einen deutlich zu niedrigen Hb-Wert. Es handelt sich bei dem Patientenkollektiv demnach um genau die Patientengruppe, für die ausserhalb der möglichen Therapie mit einem proximalen Complementinhibitor bis dato keine Therapie (von regelmäßigen Transfusionen abgesehen) zu Verfügung</p>	<p>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.</p> <p>Studienteilnehmende ohne Transfusion, die die Studie vor Woche 16 abbrachen, wurde als Personen mit Transfusion für die Analyse der Transfusionsfreiheit während der RCP gewertet.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: PD Dr. med. Jens Panse

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>stand, sprich um trotz adäquater Therapie weiterhin klinisch relevant anämische Patienten mit ausgeprägter und belastender PNH-Symptomatik mit hohem therapeutischem Bedarf ("unmet clinical need").</p> <p>Die Bedeutung des Endpunkts Transfusionsfreiheit ist für dieses Patientenkollektiv aus klinischer Sicht klar als patientenrelevant zu beurteilen. So erhielten 55% der Patienten vier oder mehr Transfusionen in den letzten 12 Monaten vor Beginn der Studie [2]. Diese Transfusionen dienten dabei nicht nur zur Anhebung des Hb-Werts, sondern trugen auch dazu bei, die Größe des PNH-Klons zu reduzieren, bestehende Hämolysewirkungen abzumildern und die Anämie-Symptomatik der Betroffenen zu verbessern. Das Erreichen einer Transfusionsfreiheit ist für diese Patienten als großer Therapieerfolg zu werten.</p> <p>Im Rahmen der PEGASUS- Studie sind die behandelnden Ärzte sowie die bereits über Jahre hinweg an einer chronischen Anämie leidende Patienten bestens mit dem individuellen Krankheitsbild der PNH und den entsprechenden Symptomen vertraut und somit Experten bezüglich der notwendigen und einzuleitenden Behandlungsschritte, insbesondere auch was die Notwendigkeit von Transfusionen betrifft. Die Querschnittsleitlinie der Bundesärztekammer zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten (2020) [3] ist daher nicht per se auf diese spezielle Patientengruppe anzuwenden, da die Leitlinie sich nicht im Detail auf derart seltene Patienten mit chronischer, rezidivierender Hämolyse mit zusätzlichen Episoden von Durchbruch-Hämolyse bezieht. Hier ist vielmehr der ebenfalls beschriebene Absatz zu beachten in welchem klar beschrieben ist, dass der individuelle klinische Zustand des Patienten in die Entscheidung über eine</p>	

Stellungnehmer: PD Dr. med. Jens Panse

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Behandlung mit einem Erythrozytenkonzentrat einbezogen werden sollte.</p> <p>Ein Kritikpunkt in der Nutzenbewertung war die Dauer von 16 Wochen der RCP, welche als zu kurz zur Beurteilung der Transfusionsfreiheit angesehen wurde. Hier sehe ich entgegen der Ausführungen des G-BA die 16 Wochen durchaus als ausreichend für eine Beurteilung des Endpunkts Transfusionsfreiheit. Zum einen lag die mediane Zeit bis zur letzten Transfusion vor Einschluss bei 39 bzw. 36,5 Tagen; zum anderen zeigt die mit 16 Wochen klinisch für Patienten und Behandler klar ausreichende Zeit einer erneuten starken Belastung durch die vor Einschluss bereits suboptimal therapierte Erkrankung, dass sämtliche der nicht ausreichend wirksamen Eculizumabtherapie anheim zu stellenden Folgen (Retikulozytose, Hb-Abfall, Transfusionsbedürftigkeit) die Überlegenheit von Pegcetacoplan. Eine längere RCP Dauer wäre vor dem Hintergrund des stark vorbelasteten Patientenkollektiv kaum zu rechtfertigen.</p> <p>Die Betrachtung der langanhaltenden Wirkung von Pegcetacoplan sowie langfristigen Entwicklung der Transfusionsfreiheit erfolgte zurecht im Rahmen der anschließenden Open Label Phase (OLP), welche einen Zeitraum von 32 Wochen umfasste. In der Langzeitbetrachtung zeigt sich, dass die Transfusionsfreiheit in dem Großteil der Patienten (73,2%) auch über die 16 Wochen hinaus erhalten blieb. Dies ist ein enorm relevanter Therapiefortschritt für die betroffenen Patienten und sollte in der Nutzenbewertung Anerkennung finden.</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zu der Konzeption der Phase III-Studie PEGASUS</p> <p>Die Studie PEGASUS hat sich als äußerst geeignet erwiesen, um den Behandlungseffekt von Pegcetacoplan im Vergleich zur Behandlung mit Eculizumab zu zeigen. So ist in der Run-In-Phase eine klinisch bedeutsame rasch einsetzende Verbesserung des Allgemeinzustands aller Studienpatienten zu beobachten. Dies schlägt sich vor allem in der rasanten Besserung der erhöhten Hb-Werte nieder begleitet von dem in dieser Indikation relevanten Messwert der Retikulozytenzahl, die ja den „verzweifelten“ aber frustranen kompensatorischen Versuch des Knochenmarks zur Aufrechterhaltung des Hb-Wertes widerspiegelt. Die Daten der PEGASUS-Studie zeigen weiterhin eindrücklich die Verbesserung im FACIT-Fatigue Score sowie die Verbesserung in der Lebensqualität gemessen anhand des LASA-Fragebogens in der Gesamtheit der Patienten, auch diese lässt sich im Grunde dem parallelen Hb-Anstieg und Retikulozytenabfall gegenüberstellen.</p> <p>Ich habe in meiner Behandlungspraxis unter anderem auch als Studienarzt in der PEGASUS-Studie erlebt wie Patienten sich im Rahmen der Erstbehandlung mit Pegcetacoplan enorm in ihrer langjährig vorbestehenden Symptomatik klinisch eindrucksvoll verbessert haben. Zu Beginn der randomisierten Phase der Studie verschlechterte sich der Zustand der Patienten, welche in den Vergleichsarm randomisiert worden waren, umgehend, während Patienten im Behandlungsarm mit Pegcetacoplan weiterhin von der Therapie profitierten. Nach dem Wechsel der Patienten aus dem Vergleichsarm mit Eculizumab in die einarmige OLP nach Ablauf der 16 Wochen, zeigte sich wiederum eine deutliche Verbesserung des Zustandes der Patienten aus dem Vergleichsarm, welche weitgehend über die Beobachtungszeit von 32 Wochen im Rahmen der OLP aufrechterhalten werden konnte. Die</p>	<p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: PD Dr. med. Jens Panse

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>positiven Therapieeffekte von Pegcetacoplan auf den Gesamtzustand der Patienten konnten somit in der Run-In-Phase anhand der Gesamtheit der Patienten gezeigt und nochmals zu Beginn der OLP anhand der Patienten im Vergleichsarm bestätigt bzw. repliziert werden. Demnach zeigen sich aus klinischer Sicht keine eindeutigen verzerrenden Carry-Over-Effekte, welche die Aussagekraft der Studie schmälern würden.</p> <p>Zusammenfassend zeigt die PEGASUS-Studie sehr eindrücklich die rapide einsetzende Wirksamkeit der Pegcetacoplan-Behandlung in der Indikation PNH bei Pat. mit suboptimalem Ansprechen auf eine C5-Komplementinhibition.</p>	<p>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.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: PD Dr. med. Jens Panse

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. DGHO. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH) - Leitlinie. 2022.
2. Hillmen P, Szer J, Weitz I, Röth A, Höchsmann B, Panse J, Usuki K, Griffin M, Kiladjian JJ, de Castro C, Nishimori H, Tan L, Hamdani M, Deschatelets P, Francois C, Grossi F, Ajayi T, Risitano A, and de la Tour RP. Pegcetacoplan versus Eculizumab in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. N Engl J Med. 2021; 384(11): 1028-1037.
3. BÄK. Bundeärztekammer, Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten, Gesamtnovelle 2020 in der vom Vorstand der Bundesärztekammer auf Empfehlung des Wissenschaftlichen Beirats am 21.08.2020 beschlossenen Fassung. 2020. [URL: https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/pdf-Ordner/MuE/Querschnitts-Leitlinien__BAEK__zur_Therapie_mit_Blutkomponenten_und_Plasmaderivaten_-_Gesamtnovelle_2020.pdf].

5.3 Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH

Datum	18.07.2022
Stellungnahme zu	Pegcetacoplan / Aspaveli®
Stellungnahme von	Novartis Pharma GmbH

Präambel:

Am 01.07.2022 hat der Gemeinsame Bundesausschuss für das Verfahren 2022-04-01-D-770 die Nutzenbewertung zu Pegcetacoplan gemäß §35a SGB V zur schriftlichen Stellungnahme veröffentlicht.

Die Novartis Pharma GmbH entwickelt und vertreibt Arzneimittel zur Behandlung der paroxymalen Nächtlichen Hämoglobinurie und nimmt daher als betroffener pharmazeutischer Unternehmer gemäß §19, Kap. 5 G-BA Verfo Stellung zu o.g. Nutzenbewertung.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA
<p>Im Rahmen des Verfahrens der frühen Nutzenbewertung von Arzneimitteln wurde am 01. Juli 2022 die G-BA Nutzenbewertung zu Pegcetacoplan, als Therapie bei 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, veröffentlicht.</p> <p>Als betroffener pharmazeutischer Unternehmer nimmt Novartis zu folgenden Punkten Stellung:</p> <p><u>Berücksichtigung des EORTC QLQ-C30 in der Nutzenbewertung</u></p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer (pU) legt im Modul 4 A Daten zur Symptomatik und Lebensqualität erhoben mittels EORTC QLQ-C30 Fragebogen vor, auf Basis derer er einen Zusatznutzen für Pegcetacoplan ableitet.</p> <p>Der G-BA stellt die Ergebnisse des EORTC QLQ-C30 in seiner Nutzenbewertung jedoch nur ergänzend dar und berücksichtigt sie nicht in seiner Nutzenbewertung, da aus seiner Sicht unklar ist, ob das Instrument die Morbidität und die gesundheitsbezogene Lebensqualität von PNH-Erkrankten ausreichend gut abbildet. Dieses Vorgehen ist aus Sicht von Novartis nicht nachvollziehbar. Beim EORTC QLQ-C30 handelt es sich um ein etabliertes und validiertes generisches Messinstrument EORTC QLQ-C30 handelt es sich um ein etabliertes und validiertes generisches Messinstrument</p>	<p>Die Symptomatik der Patientinnen und Patienten wurde in der Studie PEGASUS mittels der Symptomskalen des Fragebogens EORTC-QLQ-C30 erhoben.</p> <p>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.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>welches zwar ursprünglich zur Untersuchung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Symptome bei Krebspatienten entwickelt wurde, mittlerweile aber einen breiteren Einsatz findet [1]. Der Fragebogen umfasst Domänen zur Lebensqualität und Symptome, die für die PNH relevant sind, wie beispielsweise Fatigue, Allgemeiner Gesundheitszustand, körperliche Funktionsfähigkeit, emotionale Funktionsfähigkeit, Kognitive Funktionsfähigkeit, Dyspnoe und Schmerzen. Der EORTC QLQ-C30 wurde zudem in einer Studie an Patienten mit PNH validiert. Diese zeigte, dass der Fragebogen relevante Daten zur Symptomatik und Lebensqualität von PNH-Patienten umfassend erfasst [2]. Daher wird er auch in klinischen Studien zur PNH regelhaft eingesetzt [3-6].</p> <p>Zudem hat der G-BA den EORTC QLQ-C30 bereits in einem vorangegangenen Verfahren zur PNH als grundsätzlich geeignet eingestuft und in der Nutzenbewertung berücksichtigt [7]. Die Studienlage hat sich seither dahingehend nicht bewertungsrelevant geändert.</p> <p>Aus Sicht von Novartis ist aus den genannten Gründen der EORTC QLQ-C30 daher für die Bewertung des Zusatznutzens von Pegcetacoplan heranzuziehen.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst.* 1993;85(5):365-76.
2. Weitz I, Meyers G, Lamy T, Cahn JY, Uranga MT, Garcia Vela JA, et al. Cross-sectional validation study of patient-reported outcomes in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Intern Med J.* 2013;43(3):298-307.
3. Hillmen P, Young NS, Schubert J, Brodsky RA, Socie G, Muus P, et al. The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med.* 2006;355(12):1233-43.
4. Brodsky RA, Young NS, Antonioli E, Risitano AM, Schrezenmeier H, Schubert J, et al. Multicenter phase 3 study of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood.* 2008;111(4):1840-7.
5. Lee JW, Sicre de Fontbrune F, Wong Lee Lee L, Pessoa V, Gualandro S, Fureder W, et al. Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in adult patients with PNH naive to complement inhibitors: the 301 study. *Blood.* 2019;133(6):530-9.
6. Kulasekararaj AG, Hill A, Rottinghaus ST, Langemeijer S, Wells R, Gonzalez - Fernandez FA, et al. Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in C5- inhibitor-experienced adult patients with PNH: the 302 study. *Blood.* 2019;133(6):540-9.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Ravulizumab. 2020 [abgerufen am 15.07.2022]. Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6320/2020-02-06_AM-RL-XII_Ravulizumab_D-463_TrG.pdf.

5.4 Stellungnahme von Prof. Dr. med. Schubert

Datum	14.07.2022
Stellungnahme zu	Pegcetacoplan, Stellungnahme des GBA vom 01.07.2022
Stellungnahme von	Prof. Dr. med. Jörg Schubert

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Jörg Schubert

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Kritikpunkt 1 des GBA: Die gemeinsame run-in-Phase vor Randomisation führt zu erheblichen Verzerrungspotenzial in der Auswertung der Endpunkte Hämoglobin und Lebensqualität</p> <p>Das Studiendesign mit einer gemeinsamen run-in-Phase vor Randomisation entspricht einer Vereinbarung mit den Zulassungsbehörden. Das daraus resultierende statistische Verzerrungspotenzial kann sicher nicht vollständig ausgeschlossen werden. Ich möchte aber zu bedenken geben, dass die Effekte auf die Endpunkte Hämoglobin und Lebensqualität an Woche 16 im Vergleich zum Ausgangswert, also vor Start der run-in-Phase, sehr eindrucksvoll sind. Daher ist als Verzerrungsfaktor nur noch das jeweils andere Medikament der gemeinsamen run-in-Phase zu benennen, welches in die 16-Wochen Zeit hineinspielt. Aller Erfahrung nach sind aber beide Medikamente in dieser Zeitspanne komplett abgebaut. Somit ist das Potenzial zur Interferenz nicht mehr vorliegend. Eine Lebensqualitätsgröße, die unter Pegcetacoplan nahezu den Wert der deutschen Normalbevölkerung widerspiegelt, ist bei dieser hämolytischen Erkrankung ein beträchtlicher Zugewinn.</p>	<p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Jörg Schubert

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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.</p> <p>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.</p>
<p>Kritikpunkt 2: Die Indikationsstellung für Transfusionen innerhalb der Pegasus-Studie lässt präspezifizierte klinische Symptome vermissen, nach denen innerhalb des Hämoglobinintervalls von 7 bis 9 g/dl die Entscheidung zur Transfusion für den einzelnen Patienten erhoben worden ist. Daher lässt sich eine Beeinflussung im offenen Studiendesign nicht ausschließen.</p> <p>Es besteht nur ein begrenztes Potenzial, eine solche Definition und Präspezifizierung der Symptome für eine Indikationsstellung zur Transfusion im Rahmen einer Internationalen multizentrischen Studie zu etablieren, in der ein Patient die Symptome aus seinem subjektiven Empfinden heraus angibt. Das damit verbundene Verzerrungspotenzial ist somit nicht vollständig auszuschließen. Die Daten aus der Pegasus-Studie sind jedoch eindrucksvoll im Hinblick auf den Transfusionsbedarf. Die kürzlich auf der Jahrestagung der EHA in Wien präsentierten Daten zeigen auch in der erweiterten Beobachtungszeit von 48 Wochen, dass</p>	<p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Jörg Schubert

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
73% der Patienten mit Pegcetacoplan transfusionsfrei bleiben. Bei den Patienten im Eculizumab-Arm sind dies im Vergleich bereits nach 16 Wochen nur 15%. Diese Beobachtung sehe ich persönlich nicht nur medizinisch sondern auch wirtschaftlich als relevant für die Bewertung des Zusatznutzens an.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Jörg Schubert

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

5.5 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGTI)

Datum	21.Juli 2022
Stellungnahme zu	Wirkstoff: Pegcetacoplan Handelsname: Aspaveli
Stellungnahme von	Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGTI)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGTI)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Krankheitsbild paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie:</p> <p>Die Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH) ist eine sehr seltene, erworbene Erkrankung. Die genetische Basis der PNH sind in den meisten Fällen erworbene, somatische Mutationen im PIGA-Gen einer oder weniger hämatopoietischer Stamm- oder Progenitorzellen (Luzzatto L. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: an acquired X-linked genetic disease with somatic-cell mosaicism. Curr Opin Genet Dev. 2006;16(3):317-22.). Das Genprodukt von PIGA ist für die Synthese des Glycosylphosphatidylinositol-Ankers (GPI-Ankers) erforderlich.</p> <p>Klinisch ist die PNH durch eine Trias aus Coombs-negativer, erworbener intravasaler Hämolyse, thrombophile Diathese und hämatopoietische Insuffizienz mit sehr unterschiedlicher Ausprägung charakterisiert (Hillmen P, Lewis SM, Bessler M, Luzzatto L, Dacie JV. Natural history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. N Engl J Med. 1995;333(19):1253-8.</p> <p>Peffault de Latour R, Mary JY, Salanoubat C, Terriou L, Etienne G, Mohty M, et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: natural history of disease subcategories. Blood. 2008;112(8):3099-106.</p> <p>Socié G, Mary J-Y, de Gramont A, Rio B, Leparrier M, Rose C, et al. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: long-term follow-up and prognostic factors. The Lancet. 1996;348(9027):573-7.</p> <p>Die Folgen der Hämolyse beeinträchtigen die Lebensqualität der Patienten. Die Zytopenie und insbesondere die Thrombophilie können lebensbedrohliche Komplikationen verursachen. Thromboembolische Ereignisse sind die Haupttodesursache, wenn die</p>	<p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGTI)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>PNH nicht suffizient behandelt wird (<i>Hillmen P, Muus P, Duhrsen U, Risitano AM, Schubert J, Luzzatto L, et al. Effect of the complement inhibitor eculizumab on thromboembolism in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood. 2007;110(12):4123-8.</i>).</p> <p><i>Hillmen P, Hall C, Marsh JC, Elebute M, Bombara MP, Petro BE, et al. Effect of eculizumab on hemolysis and transfusion requirements in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. N Engl J Med. 2004;350(6):552-9.</i></p>	
<p>Bisherige Therapieoptionen: Bei den bislang zugelassenen spezifischen Therapiemöglichkeiten der PNH (Eculizumab/Soliris® und Ravulizumab/Ultomiris®) handelt es sich um Inhibitoren des terminalen Komplementsystems an C5. (<i>Hillmen P, Young NS, Schubert J, et al.: The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. N Engl J Med 355:1233-1243, 2006. DOI:10.1056/NEJMoa061648; Kulasakaraj AG, Hill A, Rottinghaus ST, et al.: Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in C5-inhibitor-experienced adult patients with PNH: the 302 study. Blood 133:540-549, 2019. DOI:10.1182/blood-2018-09-876805</i>) Die Therapieindikation besteht bei klinisch symptomatischer, hämolytischer PNH (https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/paroxysmale-naechtlche-haemoglobinurie-pnh/@@guideline/html/index.html#IDOEYHAE). Unter der terminalen Komplementinhibition zeigte sich eine signifikante Reduktion der intravasalen Hämolyse, der thromboembolischen Ereignisse, der PNH-assoziierten Symptomatik sowie eine Verlängerung der Lebenserwartung. Insgesamt hat sich seit Verfügbarkeit der terminalen</p>	<p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGTI)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Komplementinhibitoren für die PNH die Prognose und Lebensqualität bei PNH-Patienten dramatisch verbessert.	
<p>Bedeutung extravasale Hämolyse</p> <p>Allerdings bleibt beim überwiegenden Teil der Patienten (ca. 60 %) trotz einer suffizienten Reduktion der intravasalen Hämolyse eine Anämie bestehen. Etwa ein Drittel benötigt weiterhin Erythrozytenkonzentrat- Transfusionen. Bei einem untergeordneten Teil der Patienten ist dies durch ein Knochenmarkversagenssyndrom (wie zum Beispiel einer gleichzeitig auftretenden Aplastischen Anämie) bedingt. Diese Fälle lassen sich leicht durch das Vorliegen einer inadäquaten Retikulozyten- steigerung als Zeichen der einer Knochenmarkinsuffizienz identifizieren.</p> <p>Beim überwiegenden Teil der PNH-Patienten mit anhaltender Anämie unter terminaler Komplementinhibition findet sich jedoch eine Reti- kulozytose und ein C3c/C3d-positiver Coombs-Test. Klassischerweise handelt es sich bei der untherapierten PNH um eine Coombs-negative intravasale Hämolyse. Bei der Inhibition der terminalen Komple- mentkaskade wird das proximalere Komplementsystem nicht blockiert.</p> <p>Dies führt zur Beladung der Erythrozytenoberfläche mit von C3 als C3d/C3c. Diese werden dann über Makrophagen abgebaut. Zusammen- fassend ist der überwiegende Teil der residuellen Anämien unter termi- naler Komplementinhibition durch eine extravasale Hämolyse bedingt. In diesem Zusammenhang ist die Retikulozytenzahl ein wertvolles In- strument zur Differentialdiagnose zwischen relevanter Hämolyse oder Blutbildungsstörung unter terminaler Komplementinhibition. Auch das Ausmaß der Hämolyse lässt sich damit direkt und im Verlauf beurteilen.</p> <p><i>Peffault de Latour R, Fremeaux-Bacchi V, Porcher R, Xhaard A, Rosain J, Castaneda DC, et al. Assessing complement blockade in patients with paroxysmal nocturnal</i></p>	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGTI)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>hemoglobinuria receiving eculizumab. Blood. 2015;125(5):775-83.</i></p> <p><i>B. Höchsmann, R. Leichtle, I. von Zabern, S. Kaiser, W. A. Flegel, H. Schrezenmeier Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria treatment with eculizumab is associated with a positive direct antiglobulin test, Vox sanguinis First published: 19 September 2011 https://doi.org/10.1111/j.1423-0410.2011.01530.x</i></p> <p><i>Harder MJ, Höchsmann B, Dopler A, Anliker M, Weinstock C, Skerra A, et al. Different Levels of Incomplete Terminal Pathway Inhibition by Eculizumab and the Clinical Response of PNH Patients. Frontiers in immunology. 2019;10:1639-.</i></p> <p>Der wesentliche Schritt für eine klinische Verbesserung und Reduktion der Transfusionsbedürftigkeit in dieser Situation ist eine proximalere Blockade des Komplementsystems zur Vermeidung der C3-Beladung und extravasalen Hämolyse.</p> <p>Mit Pegcetacoplan/Aspaveli® ist nun der erste C3-Inhibitor für die PNH zugelassen. Daraus ergibt sich ein neuer Therapieansatz mit der Option einer signifikanten Verbesserung der Symptomatik bei Patienten mit einem insuffizienten Ansprechen auf C5-Inhibitoren, das durch eine extravasale Hämolyse verursacht ist.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGTI)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung 1:</p> <p>Zu 2.2. Beschreibung der eingeschlossenen Studie, Tabelle 2: Design und Studienablauf</p> <p>Es ist auf das sehr aussagekräftige Studiendesign hinzuweisen.</p> <p>Da die Patienten in der Run-in-Phase, zunächst das gleiche Therapieschema erhalten, ist nach der Randomisation in die beiden Therapiearme das Therapieansprechen und die Sicherheit sowohl intra- als auch interindividuell mit hoher Aussagekraft zu bewerten. Die Frage der Pegcetacoplan-Effizienz wird an mehreren Stellen des Protokolls untersucht und bewertet.</p> <ul style="list-style-type: none"> a) Zu Beginn mit der Hinzunahme von Pegcetacoplan bei allen Studienpatienten: Vergleich der Eculizumab-Monotherapie mit der Pegcetacoplan + Eculizumab-Kombinationstherapie b) Nach Randomisation: Vergleich zwischen den randomisierten Patientengruppen bzgl: Pegcetacoplan Monotherapie versus Eculizumab-Monotherapie c) Nach Randomisation in die Pegcetacoplan Monotherapie- Therapie-Gruppe: Vergleich zwischen der Pegcetacoplan + Eculizumab-Kombinationstherapie und der Pegcetacoplan Monotherapie 	<p>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, regelmäßig 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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGTI)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>d) Nach Crossover der Eculizumab-Gruppe: Vergleich zwischen der Pegcetacoplan + Eculizumab-Kombinationstherapie und der Pegcetacoplan Monotherapie</p> <p>⇒ Dies bedeutet, dass bei jedem Patienten bzw den jeweiligen Gruppen die Pegcetacoplan Monotherapie mit der Eculizumab-Monotherapie und der Pegcetacoplan + Eculizumab-Kombinationstherapie verglichen werden kann</p> <p>Zusätzlich ist festzustellen, dass durch den kurzen Studienzeitraum von 22 Monaten zwischen Screening des ersten Patienten und letzter Studienvsiste des letzten Patienten keine relevanten Änderungen supportiver Therapiemaßnahmen anzunehmen sind. Zudem kann durch die hohe Zahl an Studienzentren (44 in 11 Ländern) eine Zentren-spezifische Verzerrung ausgeschlossen werden.</p> <p>⇒ Nur eine, aber sehr aussagekräftige Studie zur Beurteilung des Nutzens.</p>	<p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGTI)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung 2: Transfusionsfreiheit</p> <p>Zu 2.3.: Endpunkte, Tabelle 5 Zusammenfassung der Endpunktbe- wertung der Studie PEGASUS</p> <p>Die Transfusionsfreiheit erscheint bzgl der Endpunktbewertung nicht ausreichend berücksichtigt.</p> <p>Charakteristische Symptomatik einer PNH ist die chronische hämolytische Anämie. Die Symptome der Anämie wie Schwäche, Tachykardie, Kreislaufstörungen und Belastungsdyspnoe können durch die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten gelindert werden. Daher handelt es sich bei der Transfusionsfreiheit um ein wesentliches Instrument zur Beurteilung des Therapieansprechens.</p> <p>Die eingeschränkte Berücksichtigung der Daten zur Transfusionsfreiheit wird durch die Unsicherheit hinsichtlich der Angemessen- heit der Transfusionstrigger und der Beurteilbarkeit der Transfusionsfreiheit nach 16 Wochen begründet.</p> <p>Es wird bemängelt, dass im Studienprotokoll der Transfusionstrigger von < 7g/dl ohne spezifische Anämiesymptomatik greift. Es ist korrekt, dass im Rahmen eines wirksamen Patient Blood Management die klinische Situation berücksichtigt werden muss. Die Querschnittleitlinien tragen diesem Umstand durch die Spezifizierung unterschiedlicher Patientengruppen (akute Anämie, stationär Be- handlung, kardiale Situation) Rechnung. Für die chronischen Anä- mien stellt in diesem Rahmen ein Hb-Wert < 7g/dl auch ohne spezifische Anämiesymptomatik einen Transfusionstrigger dar.</p>	<p>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.</p> <p>Studienteilnehmende ohne Transfusion, die die Studie vor Woche 16 abbrechen, wurde als Personen mit Transfusion für die Analyse der Transfusionsfreiheit während der RCP gewertet.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGTI)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>https://www.bundesaerztekammer.de/themen/medizin-und-ethik/wissenschaftlicher-beirat/veroeffentlichungen/haemotherapie-transfusionsmedizin/querschnitts-leitlinien-baek-zur-therapie-mit-blutkomponenten-und-plasmaderivaten-gesamtnovelle-2020</p> <p>Die Empfehlung der Leitlinien basiert auf der Auswertung von 145 klinischen Studien. Davon 63 randomisierte Studien mit insgesamt 23.143 Patienten und 82 Beobachtungsstudien mit mehr als 4 Millionen Patienten. Es handelt sich hierbei also um durchaus robuste Daten, die daher auch die Basis der aktuellen Querschnittsleitlinien bilden.</p> <p><i>Mueller MM, Van Remoortel H, Meybohm P, Aranko K, Aubron C, Burger R, et al. Patient Blood Management: Recommendations From the 2018 Frankfurt Consensus Conference. JAMA. 2019;321(10):983-97.</i></p> <p>Die aufgeworfene Frage bzgl der Anwendung dieser Empfehlungen im Versorgungsalltag ist aus unserer Sicht spekulativ. Das studien-spezifische Kriterium eines symptomunabhängigen Transfusionstriggers bei <7,0g/dl bei Patienten mit chronischer Anämie ist auf Basis der Querschnittsleitlinien der Bundesärztekammer zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten (2020) als angemessen zu bewerten.</p> <p>Ein zusätzlicher Kritikpunkt ist die Auswertung der Transfusionsfreiheit nach 16 Wochen.</p> <p>Auch in diesem Kontext ist auf die Querschnittsleitlinien der Bundesärztekammer zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten</p>	<p>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.</p>

Stellungnehmer: Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGTI)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>(2020) zu verweisen. Im Kapitel zur physiologischen Funktion und Lagerungsfolgen der Erythrozytenkonzentrate wird ausgeführt, dass die mittlere Überlebenszeit von Erythrozyten in frischen Erythrozytenkonzentraten bei 58 Tagen liegt. In diesem Kontext ist ein Beobachtungsintervall von 112 Tagen bzgl der Transfusionsfreiheit durchaus aussagekräftig. Umso mehr da die mediane Dauer bis zur letzten Transfusion bei Studieneinschluss 39 Tage betrug.</p> <p>Die Transfusionsfreiheit von 85,4% in der Pegcetacoplangruppe versus 15,4% in der Eculizumabgruppe über die 16-wöchige Randomisationsphase ist damit klinisch eindeutig relevant und sollte. entsprechend in die Bewertung mit einbezogen werden. Erwähnenswert ist, dass diese signifikante Reduktion der Transfusionsbedürftigkeit sowohl abhängig als auch unabhängig von der Transfusionsfrequenz-Stratifizierung nachweisbar war.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Stärkere Berücksichtigung der Steigerung Transfusionsfreiheit in der Nutzenbewertung, da diese große klinische Relevanz für die Patienten besitzt und die Zeitdauer zur Evaluation ausreichend ist.</p>	

Literaturverzeichnis

5.6 Stellungnahme der Alexion Pharma Germany GmbH

Datum	22. Juli 2022
Stellungnahme zu	Pegcetacoplan (Aspaveli®)
Stellungnahme von	Alexion Pharma Germany GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 01. Juli 2022 die Nutzenbewertung zu Pegcetacoplan (Aspaveli®) zur Behandlung der paroxysmalen nächtlichen Hämoglobinurie (PNH) veröffentlicht (1).</p> <p>Pegcetacoplan wird angewendet als subkutane Infusion zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit PNH, die nach Behandlung mit einem C5-Inhibitor für mindestens 3 Monate nach wie vor anämisch sind.</p> <p>Der Wirkstoff wurde als „Orphan Drug“ zugelassen. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen dadurch als belegt.</p> <p>Für die Nutzenbewertung wurde die multizentrische, offene, randomisiert kontrollierte Phase III-Studie APL2-302 (PEGASUS) zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pegcetacoplan im Vergleich zu Eculizumab herangezogen.</p> <p>Alexion Pharma Germany GmbH vermarktet die Wirkstoffe Eculizumab (Soliris®) und Ravulizumab (Ultomiris®) in Deutschland, die unter anderem zur Behandlung von PNH zugelassen sind. Daher nimmt Alexion folgend Stellung bezüglich der Nutzenbewertung von Pegcetacoplan (PNH).</p>	
<p>Anmerkung: S. 23</p> <p>Der G-BA beschreibt, dass es unklar sei, ob der krankheitsspezifische Fragebogen EORTC QLQ-C30 die Morbidität und die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten mit PNH</p>	

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ausreichend gut abbildet. Daher wurden die Ergebnisse der Symptomskalen und Symptomitems für die Kategorie der Morbidität und die Ergebnisse der Funktionskalen und der globalen Skala für die Kategorie der Lebensqualität nur ergänzend in der Nutzenbewertung dargestellt.</p> <p><i>Position Alexion:</i></p> <p>Die Alexion Pharma Germany GmbH möchte an dieser Stelle darauf verweisen, dass der Fragebogen EORTC QLQ-C30 nach wie vor das beste verfügbare, etablierte Messinstrument zur Erfassung der Lebensqualität von Patienten mit PNH darstellt.</p> <p>Das Funktionsniveau und die Lebensqualität sind bei Patienten mit PNH deutlich eingeschränkt und die im EORTC QLQ-C30 abgefragten Symptome, insbesondere Fatigue, Schmerzen und Dyspnoe, sind für die Erkrankung PNH charakteristisch (2, 3). Es konnte durch Patientenbefragungen weiterhin gezeigt werden, dass der EORTC QLQ-C30 relevante und wichtige Symptome, das alltägliche Funktionsniveau sowie den Gesundheitszustand und die Lebensqualität von Patienten mit PNH adäquat abbildet (4).</p> <p>Die Anwendung des EORTC QLQ-C30, insbesondere der Funktionskalen, bei Patienten mit PNH erscheint valide, sodass im Nutzendossier vorliegende Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität im vorliegendem Bewertungsverfahren herangezogen werden sollten.</p>	<p>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.</p>

Literaturverzeichnis

- (1) Nutzenbewertung: Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO - Wirkstoff: Pegcetacoplan, Datum der Veröffentlichung: 1. Juli 2022, abgerufen am 20. Juli 2022 unter https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5620/2022-04-01_Nutzenbewertung-G-BA_Pegcetacoplan_D-770.pdf
- (2) Schrezenmeier H, Muus P, Socie G, Szer J, Urbano-Ispizua A, Maciejewski JP, et al. Baseline characteristics and disease burdens in patients in the International Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Registry. *Haematologica*. 2014;99(5):922-9.
- (3) DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH). 2022, abgerufen am 20. Juli 2022 unter <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/paroxysmale-naechtliche-haemoglobinurie-pnh/@@guideline/html/index.html>
- (4) Weitz I, Meyers G, Lamy T, Cahn JY, Uranga MT, Garcia Vela JA, et al. Cross-sectional validation study of patient-reported outcomes in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Intern Med J*. 2013;43(3):298-307.

5.7 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO)

Datum	22. Juli 2022
Stellungnahme zu	Pegcetacoplan (Aspaveli®)
Stellungnahme von	DGHO

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																		
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Dies ist das erste Verfahren zu Pegcetacoplan (Aspaveli®) und das zweite Verfahren zu einem neuen Arzneimittel für Patientinnen und Patienten (Pat.) mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH). Pegcetacoplan ist zugelassen für die Behandlung von erwachsenen Pat. mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die nach Behandlung mit einem C5-Inhibitor für mindestens 3 Monate nach wie vor anämisch sind. Pegcetacoplan hat einen Orphan-Drug-Status. Der Bericht wurde vom G-BA erstellt. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.</p> <p><i>Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG</i></p> <table border="1" data-bbox="163 906 1355 1091"> <thead> <tr> <th></th> <th>G-BA</th> <th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th> <th colspan="2">IQWiG</th> </tr> <tr> <th>Subpopulationen</th> <th>ZVT</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>-</td> <td>-</td> <td>beträchtlich</td> <td>Hinweis</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> Die paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH) ist eine seltene, erworbene hämatologische Erkrankung mit variabler klinischer Ausprägung. Standard der Erstlinientherapie bei symptomatischen Pat. ist die Behandlung mit einem C5-Inhibitor. 		G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG		Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	-	-	beträchtlich	Hinweis	-	-	<p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen. Zu den Anmerkungen im Einzelnen siehe weiter unten.</p>
	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG															
Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit														
-	-	beträchtlich	Hinweis	-	-														

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Auch bei persistierender Anämie aufgrund extravasaler Hämolyse wird die Therapie in der Regel fortgesetzt, da bisher keine alternativen Therapien verfügbar sind, die die extravasale Hämolyse verhindern können.</p> <ul style="list-style-type: none">• Pegcetacoplan ist ein C3- und damit ein proximaler Komplement-Inhibitor. Er hemmt die intra- und verhindert die extravasale Hämolyse.• Basis der frühen Nutzenbewertung von Pegcetacoplan ist die internationale, offene, randomisierte Phase-III-Studie PEGASUS bei Pat. mit persistierender Anämie und Retikulozytose unter Therapie mit Eculizumab. Eingeschlossen wurden 80 Pat.• Pegcetacoplan führte im Vergleich gegenüber einer Fortsetzung der Eculizumab-Therapie zur Senkung der Transfusionsfrequenz von 82,9% auf 15,9%, zur Steigerung des Hämoglobingehaltes, zur signifikanten Reduktion der Retikulozytose (die als Ausdruck der suboptimal kontrollierten (primär extravasalen) Hämolyse gewertet werden kann) und zur Verbesserung der Lebensqualität.• Schwere unerwünschte Ereignisse waren selten und führten nicht zu Therapieabbrüchen. <p>Pegcetacoplan ist die neue Standardtherapie bei Pat. mit PNH, die unter C5-Blockade für mindestens drei Monate weiterhin eine symptomatische Anämie aufweisen, die auf dem Boden einer extravasalen Hämolyse entstanden ist.</p>	
2. Einleitung	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Bei der paroxysmalen nächtlichen Hämoglobinurie (PNH) handelt es sich um eine seltene erworbene Erkrankung hämatopoetischer Stammzellen des Knochenmarks. Die Erkrankung verläuft klinisch variabel. Charakteristisch sind eine intravasale Hämolyse, eine Thrombophilie, mit der Neigung zu Thrombosen in typischer und atypischer Lokalisation und eine Zytopenie, die in ihrer Ausprägungsform von einer milden, subklinischen Zytopenie bis hin zu einer schweren Panzytopenie (aplastische Anämie/PNH-Syndrom) reichen kann [1, 2]. Neben typischen Anämiesymptomen (z.B. Belastungs-Dyspnoe) leiden Pat. mit hämolytischer PNH vor allem unter Fatigue- und Hämolyse-assoziierten Symptomen wie Bauchschmerzen oder Schluckbeschwerden.</p> <p>Die Prävalenz wird auf 16 Fälle/1 Million Einwohner und eine Inzidenz von ungefähr 1,3 Fällen/1 Million Einwohner (Daten aus Großbritannien/Frankreich) geschätzt. Für Prävalenz und Inzidenz der PNH in Deutschland liegen keine verlässlichen epidemiologischen Daten vor. Aufgrund Ihrer klinischen Heterogenität ist davon auszugehen, dass sie „unterdiagnostiziert“ ist [3].</p> <p>Grundlage der paroxysmalen nächtlichen Hämoglobinurie ist/sind eine/oder mehrere Mutation(en) im PIG-A-Gen in einer oder mehreren multipotenten hämatopoetischen Stammzelle(n) des Knochenmarks. Da die Mutation(en) erworben ist/sind, sind nicht alle Stammzellen des Knochenmarks betroffen, und es entsteht eine sogenannte Mosaiksituation. Die Folge der GPI-Defizienz auf einem signifikanten Anteil peripheren Blutzellen ist ein Fehlen von sogenannten komplementregulierenden Proteinen, insbesondere auf der Oberfläche von Erythrozyten. Wichtig zu nennen sind hier CD55, der sogenannte ‚Decay accelerating factor (DAF)‘, bzw. CD59, der ‚Membrane-Inhibitor of</p>	

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>reactive lysis (MIRL)'. Bei Komplementaktivierung sind die Erythrozyten somit, aufgrund des konstitutiven Fehlens von Transmembran-verankerten Molekülen, sensibel gegenüber der terminalen Komplement-vermittelten Lyse durch den Membranangriffskomplex (MAC). Da nahezu alle PNH-spezifischen Symptome bei einem isolierten CD59-Defekt beschrieben sind, kommt hierbei dem CD59-Molekül eine entscheidende Rolle in der klinischen Symptomatik zu.</p>	
<p>3. Stand des Wissens</p> <p>Die Therapie erfolgt symptomorientiert. Bei asymptomatischen Pat. wird eine abwartende Haltung empfohlen, ggf. mit primärprophylaktischer Antikoagulation. Auch bei symptomatischen Pat. ohne relevante Hämolyse, respektive Anämie steht zunächst die symptomorientierte Therapie im Vordergrund. Sie umfasst die Substitution mit Erythrozytenkonzentraten, die Gabe von Folsäure und ggf. auch Vitamin B12, die orale Substitution von Eisen bei einem Mangel, die frühzeitige und konsequente Antibiotikatherapie bakterieller Infekte, sowie eine effektive Antikoagulation. Diese umfasst eine lebenslange Antikoagulation nach stattgehabter Thrombose bzw. die primärprophylaktische Antikoagulation und die Antikoagulation von PNH-Pat. in Risikosituationen. Oft entwickeln symptomatische Pat. allerdings im Verlauf rasch eine behandlungsbedürftige hämolytische PNH.</p> <p>Eine effektive Therapiestrategie stellt die Inhibition des terminalen Komplementsystems dar. Standard bei symptomatischen Pat. ist die Gabe von Eculizumab [4] oder von Ravulizumab [5, 6]. Der aktuelle Therapiealgorithmus ist in Abbildung 1 dargestellt [1].</p>	<p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Abbildung 1: Therapiealgorithmus für die paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH) [1]</p>	

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<pre> graph TD PNH[Paroxysmale Nüchtlige Hämoglobinurie] --> H[hämolysch] PNH --> A[aplastisch] H --> AS[asymptomatisch] H --> SY[symptomatisch] AS --> WW[w & w] WW --> ST1[supportive Therapie] ST1 -- und --> PPA[Primärprophylaktische Antikoagulation erwägen¹] SY --> HK[hämolysche Krise] SY --> CH[chronische Hämolyse] SY --> T[Thrombembolie²] HK --> ST2[supportive Therapie] CH --> ST3[supportive Therapie] T --> ST4[supportive Therapie einschließlich Antikoagulation] ST2 -- und --> C5[C5-Blockade Eculizumab, Ravulizumab] ST3 -- und --> C5 ST4 -- und --> C5 C5 --> KR[Klinisch relevante extravasale Hämolyse³] KR --> U[Umstellung auf C3/C3-Umfeld Blockade Pegcetacoplan] A --> LA[Leitlinie Aplastische Anämie] </pre> <p>¹ Antikoagulation, siehe Text ² Venöse Thrombembolien bzw. Z. n. stattgehabter venöser Thromboembolie oder erhöhtes Risiko</p>	

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																							
<p>³ Als klinisch relevante extravasale Hämolyse gilt die symptomatische Anämie mit oder ohne Transfusionsbedarf für mindestens drei Monate unter Therapie mit C5-Inhibitoren bei gleichzeitig bestehender signifikanter Retikulozytose und Hämolysezeichen</p> <p>Kriterien für das Ansprechen auf die Therapie mit einem C5-Inhibitor sind in Tabelle 2 zusammengefasst.</p> <p>Tabelle 2: Mögliche Klassifikation des hämatologischen Ansprechens unter Anti-Komplement-Therapie bei PNH</p> <table border="1" data-bbox="170 775 1361 1329"> <thead> <tr> <th>Ansprechen</th> <th>Transfusionsbedarf</th> <th>Hämoglobin</th> <th>LDH*</th> <th>Retikulozyten</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Vollständiges Ansprechen</td> <td>Kein</td> <td>≥12 g/dl</td> <td>≤1,5x ULN</td> <td>und ≤150/nl</td> </tr> <tr> <td>Sehr gutes Ansprechen</td> <td>Kein</td> <td>≥12 g/dl</td> <td>>1,5x ULN</td> <td>oder >150/nl</td> </tr> <tr> <td>Gutes Ansprechen</td> <td>Kein</td> <td>≥10 g/dl - <12 g/dl</td> <td>A. ≤1,5x ULN B. >1,5x ULN</td> <td>Ausschluss AA/BMF°</td> </tr> <tr> <td>Partielles Ansprechen</td> <td>Kein/gelegentlich (≤2 Eks alle 6 Monate)</td> <td>≥8 g/dl - <10 g/dl</td> <td>A. ≤1,5x ULN B. >1,5x ULN</td> <td>Ausschluss AA/BMF°</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">Geringfügiges Ansprechen[^]</td> <td>Kein/gelegentlich (≤2 Eks alle 6 Monate)</td> <td><8 g/dl</td> <td rowspan="3">A. ≤1,5x ULN B. >1,5x ULN</td> <td rowspan="3">Ausschluss AA/BMF°</td> </tr> <tr> <td>Regelmäßig (3-4 alle 6 Monate)</td> <td><10 g/dl</td> </tr> <tr> <td>Reduktion um ≥50%</td> <td><10 g/dl</td> </tr> <tr> <td>Kein Ansprechen[^]</td> <td>Regelmäßig (>6 alle 6 Monate)</td> <td><10 g/dl</td> <td>A. ≤1,5x ULN B. >1,5x ULN</td> <td>Ausschluss AA/BMF°</td> </tr> </tbody> </table>	Ansprechen	Transfusionsbedarf	Hämoglobin	LDH*	Retikulozyten	Vollständiges Ansprechen	Kein	≥12 g/dl	≤1,5x ULN	und ≤150/nl	Sehr gutes Ansprechen	Kein	≥12 g/dl	>1,5x ULN	oder >150/nl	Gutes Ansprechen	Kein	≥10 g/dl - <12 g/dl	A. ≤1,5x ULN B. >1,5x ULN	Ausschluss AA/BMF°	Partielles Ansprechen	Kein/gelegentlich (≤2 Eks alle 6 Monate)	≥8 g/dl - <10 g/dl	A. ≤1,5x ULN B. >1,5x ULN	Ausschluss AA/BMF°	Geringfügiges Ansprechen [^]	Kein/gelegentlich (≤2 Eks alle 6 Monate)	<8 g/dl	A. ≤1,5x ULN B. >1,5x ULN	Ausschluss AA/BMF°	Regelmäßig (3-4 alle 6 Monate)	<10 g/dl	Reduktion um ≥50%	<10 g/dl	Kein Ansprechen [^]	Regelmäßig (>6 alle 6 Monate)	<10 g/dl	A. ≤1,5x ULN B. >1,5x ULN	Ausschluss AA/BMF°	
Ansprechen	Transfusionsbedarf	Hämoglobin	LDH*	Retikulozyten																																				
Vollständiges Ansprechen	Kein	≥12 g/dl	≤1,5x ULN	und ≤150/nl																																				
Sehr gutes Ansprechen	Kein	≥12 g/dl	>1,5x ULN	oder >150/nl																																				
Gutes Ansprechen	Kein	≥10 g/dl - <12 g/dl	A. ≤1,5x ULN B. >1,5x ULN	Ausschluss AA/BMF°																																				
Partielles Ansprechen	Kein/gelegentlich (≤2 Eks alle 6 Monate)	≥8 g/dl - <10 g/dl	A. ≤1,5x ULN B. >1,5x ULN	Ausschluss AA/BMF°																																				
Geringfügiges Ansprechen [^]	Kein/gelegentlich (≤2 Eks alle 6 Monate)	<8 g/dl	A. ≤1,5x ULN B. >1,5x ULN	Ausschluss AA/BMF°																																				
	Regelmäßig (3-4 alle 6 Monate)	<10 g/dl																																						
	Reduktion um ≥50%	<10 g/dl																																						
Kein Ansprechen [^]	Regelmäßig (>6 alle 6 Monate)	<10 g/dl	A. ≤1,5x ULN B. >1,5x ULN	Ausschluss AA/BMF°																																				

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Legende: ULN=Obergrenze des Normalbereichs, AA=Aplastische Anämie, BMF=Knochenmarkversagenssyndrom *A. und B. sind Untergruppen ohne oder mit relevanter intravasaler Hämolyse °Insbesondere bei Retikulozyten unter 60/nl wird eine Knochenmarkdiagnostik empfohlen ^Für Pat., die die Transfusion von EKs ablehnen gilt: Geringfügiges Ansprechen: Hämoglobin ≥ 6 g/dl – < 8 g/dl, kein Ansprechen: Hämoglobin < 6 g/dl Zur Beurteilung sollte von Hämoglobin, LDH und Retikulozyten der Medianwert über 6 Monate beurteilt werden</p> <p>Unter der Blockade mit C5-Inhibitoren kommt es mit einem Anteil von bis 80% der Pat. zu einer fortbestehenden Anämie. Etwa ein Drittel der Pat. bedürfen unter C5-Inhibitor Therapie weiterhin Transfusionen [7]. Bei einigen dieser Pat. liegt eine begleitende Knochenmarkinsuffizienz vor, so dass nicht ausreichend Erythrozyten gebildet werden. Je ausgeprägter eine solche Markinsuffizienz ist, desto geringer sind auch die Aussichten, die Anämie durch Komplement-Blockade zu verbessern. Bei vielen dieser Pat. mit fortbestehender Anämie entwickelt sich unter C5-Inhibition jedoch eine klinisch relevante extravasale Hämolyse, gekennzeichnet durch eine Beladung von Erythrozyten mit C3-Fragmenten und dann positivem Coombs-Test für C3d.</p> <p>In den zurückliegenden Jahren wurden einige Inhibitoren von C3 bzw. von positiven Regulatoren des C3-Amplifikationsweges entwickelt. Die augenblicklich am weitesten entwickelte Substanz ist Pegcetacoplan, ein direkter Inhibitor von C3 und C3b, welches zusammen mit dem Fragment Bb und Properdin die C5-Konvertase aus dem alternativen Komplement-Weg bildet. Daten sind in Tabelle 3 zusammengefasst.</p>	

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Tabelle 3: Daten randomisierter Studien zu Pegcetacoplan bei Pat. mit PNH						
Studie	Patientinnen und Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	Erreichen Transfusionsfreiheit ²	Hb-Wert ³
PEGASUS [8]	Hb-Wert < 10,5 g/dl unter einer mindestens 3-monatigen stabilen Vortherapie mit Eculizumab	Eculizumab	Pegcetacoplan	80	15,4 vs 82,9 ⁴ p <0,0001	8,58 vs 11,52
<p>¹ N – Anzahl Pat.; ² Transfusion – Transfusionsfreiheit, in %; ³ Hb-Wert – medianer Hämoglobinwert in Woche 16; ⁴ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie;</p> <p>Vor Einleitung der Therapie mit Pegcetacoplan muss der Impfstatus der Pat. geprüft werden. Eine Impfung gegen kapselbildende Bakterien wie Meningokokken (tetravalenter Konjugatimpfstoff gegen die Bakterienstämme A, C, W und Y, und Impfstoff gegen Stamm B) als auch gegen Pneumokokken (Konjugatimpfstoff PCV-13 gefolgt im Abstand von 6 bis 12 Wochen mit Polysaccharid-Impfstoff PPSV-23; z.B. als Prevenar-13 und Pneumovax) und Haemophilus influenzae Typ b (Hib) ist vor Umstellung obligat.</p> <p>Ist die Indikation für die Umstellung der Therapie von einem C5-Inhibitor auf Pegcetacoplan gegeben, erfolgt die Therapieeinleitung als sogenannte vierwöchentliche Run-in-Phase.</p> <p>Im Mai 2021 erhielt Pegcetacoplan die Zulassung der FDA, im Dezember 2021 die Zulassung in der EU.</p>						

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. Dossier und Bewertung von Pegcetacoplan</p> <p>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Aufgrund des Orphan-Drug-Status wurde keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Auch bei persistierender Anämie bedingt durch extravasale Hämolyse wurde die Therapie mit dem C5-Inhibitor (Ravulizumab, Eculizumab) in Ermangelung therapeutischer Alternativen in der Regel fortgeführt.</p>	Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.
	<p>4. 2. Studien</p> <p>Basis der Nutzenbewertung sind die Daten der internationalen, multizentrischen, randomisierten Phase-III-Studie PEGASUS. Deutsche Zentren waren an den Studien beteiligt. Die Studie umfasste</p> <ul style="list-style-type: none"> - Screening über 8 Wochen - Run-in-Phase über 4 Wochen mit Kombination von Eculizumab plus Pegcetacoplan - Randomisierte Phase über 16 Wochen (Eculizumab intravenös vs Pegcetacoplan subkutan) 	<p>pivotalen, multizentrischen, randomisierten, kontrollierten, offenen Phase III-Studie PEGASUS vorgelegt.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> - Open-Label-Phase über 32 Wochen. <p>Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach</p> <ul style="list-style-type: none"> - Anzahl von Transfusionen in den letzten 12 Monaten (<4 vs \geq4) - Thrombozytenzahl (<100.000/mm³ vs \geq100.000/mm³) <p>Datenschnitte erfolgten zum 24. Februar 2020, zum 23. September und zum 6. November 2020.</p> <p>Die Ergebnisse wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [8].</p>	<p>oder innerhalb von 14 Tagen nach Beginn der Pegcetacoplan-Behandlung erfolgt sein.</p> <p>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 \leq 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).</p> <p>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. \geq 4) sowie Thrombozytenzahl zum Screening (< 100.000 vs. \geq 100.000) randomisiert.</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 3. Endpunkte</p> <p>4. 3. 1. Mortalität</p> <p>Mortalität war kein Endpunkt von PEGASUS. Im Dossier werden Todesfälle nur im Kapitel „Sicherheit“ aufgeführt. Hier wird ausgeführt, dass keine unerwünschten Ereignisse auftraten, die zum Tod führten.</p>	<p>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.</p>
	<p>4. 3. 2 Morbidität</p> <p>4. 3. 2. 1. Transfusionsfreiheit</p> <p>Charakteristische Symptomatik einer PNH ist die chronische hämolytische Anämie. Die Symptome der Anämie wie Schwäche, Tachykardie, Kreislaufstörungen und Belastungsdyspnoe können durch die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten gelindert werden. Klinisch relevante Fatigue liegt bei vielen PNH-Pat. auch Hb-unabhängig unter C5-Inhibition vor.</p> <p>Die Vermeidung von Transfusionen war einer der sekundären Endpunkte der Zulassungsstudie. Über die 16-wöchige Randomisationsphase zeigte sich bei 35/41 Pat. (85.4%) in der Pegcetacoplangruppe Transfusionsfreiheit im Vergleich zu lediglich 6/39 (15.4%) in der Eculizumabgruppe, diese Ergebnisse waren letztlich</p>	<p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	unabhängig von der Transfusionsfrequenz-Stratifizierung und damit klinisch eindeutig relevant auch wenn es sich in der Analyse um einen Zeitraum von 16 Wochen handelt, da die mediane Dauer bis zur letzten Transfusion bei Einschluss bei lediglich 39 Tagen lag.	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.
	<p>4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</p> <p>Daten zur Patienten-berichteten Symptomatik wurden mittels der validierten Fragebögen EORTC QLQ-C30, FACIT Fatigue-Skala und LASA (Linear Analogue Self-Assessment) erhoben. Hier zeigten sich im EORTC QLQ-C30 signifikante Unterschiede zugunsten von Pegcetacoplan beim allgemeinen</p>	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

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Gesundheitszustand, bei der physischen Funktion und bei der Rollenfunktion. Mittels LASA zeigten sich signifikante Vorteile zugunsten von Pegcetacoplan beim Aktivitätslevel und bei der generellen Lebensqualität. Sowohl im EORTC- als auch im FACIT-Fragebogen war Fatigue deutlich gelindert.</p>	<p>PEGASUS vor. Im Rahmen der 16-wöchigen, offenen, randomisiert kontrollierten Periode (RCP) der Studie wurde Pegcetacoplan mit Eculizumab verglichen.</p> <p>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, regelmäßig 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.</p>
	<p>4. 3. 3. Laborparameter</p> <p>Primärer Endpunkt von PEGASUS war der Hämoglobingehalt. Hier zeigte sich unter Pegcetacoplan ein Anstieg des medianen Hb-Gehaltes nach 16 Monaten von 8,58 auf 11,52 g/dl und damit ein klinisch absolut relevanter Unterschied, der sich ebenfalls in der parallel verlaufenden Besserung der Fatigue und dem Retikulozytenabfall spiegelt. Hier sei noch einmal darauf hingewiesen, dass die in der PEGASUS-Studie eingeschlossene Patientengruppe trotz bis zu einem Viertel erhöhter Eculizumabdosis und regelmäßiger Transfusion von Erythrozytenkonzentraten keinen Hb-Wert über 10.5 g/dl erreicht hat.</p> <p>Weitere Veränderungen der Laborparameter als sekundäre Endpunkte waren Veränderungen der Retikulozytenzahl, und Veränderungen des LDH-Wertes.</p>	<p>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</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 3. 4. Nebenwirkungen</p> <p>Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse betrug 17% im Pegcetacoplan- und 15% im Eculizumab-Arm. Häufigste unerwünschte Ereignisse unter Pegcetacoplan waren Reaktionen an der Einstichstelle (37 vs 3%). Durchbruchhämolyisen (10 vs 23%), Kopfschmerzen (7 vs 23%) und Fatigue (5 vs 15%) traten häufiger unter Eculizumab auf. Nebenwirkungen führten nicht zum Therapieabbruch.</p>	<p>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.</p> <p>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 Zusatznutzen von Pegcetacoplan zu.</p>
	<p>4. 4. Bericht des G-BA</p> <p>Im Bericht wird für relevante Endpunkte ein Verzerrungspotenzial in der randomisierten Studienphase aufgrund des Studiendesigns gesehen. Der Bericht des G-BA enthält keinen Vorschlag zur Festlegung des Zusatznutzens.</p>	
	<p>5. Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>Die Einführung der C5-Inhibitoren hat den Krankheitsverlauf von Pat. mit PNH grundlegend geändert. Der Transfusionsbedarf wird gesenkt und weitere Komplikationen insbesondere Thrombosen werden verhindert. Im historischen Vergleich ist die Lebensdauer deutlich verlängert bzw. normalisiert.</p>	

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Dennoch haben fast 80% der Pat. eine fortbestehende Anämie unter C5-Inhibition; zudem berichten zahlreiche Pat. auch unter suffizienter C5-Inhibition von fortbestehender ausgeprägter Fatigue. Eine wesentliche Ursache für die anhaltende Anämie ist die unter C5-Inhibition (Hemmung der terminalen Komplementstrecke) neu auftretende extravasale Hämolyse (EVH), die bisher therapeutisch nicht angegangen werden konnte. Daher besteht für PNH-Pat. mit EVH unter terminaler Komplementinhibition ein großer "unmet medical need".</p> <p>Pegcetacoplan ist ein direkter Inhibitor von C3 und C3b. In der randomisierten Phase-III-Studie PEGASUS wurde Pegcetacoplan gegenüber einer Fortsetzung der Therapie mit Eculizumab verglichen. Pegcetacoplan führte klinisch zu einer Reduktion des Transfusionsbedarfs und zu einer Verbesserung von Parametern der Lebensqualität. Bei den Laborparametern zeigten sich ein Anstieg des Hämoglobingehaltes und ein Abfall der Retikulozyten, während der LDH-Wert sich nicht signifikant unterschied (da sich die EVH nicht primär in einer LDH Erhöhung manifestiert, ist durch eine Verbesserung des EVH-Anteil auch kein relevanter LDH Abfall zu erwarten. Bei der Nutzenbewertung sind folgende Punkte zu diskutieren:</p>	<p>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.</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Studiendesign</u></p> <p>Das Studiendesign mit einer gemeinsamen Run-in-Phase und Gabe von Eculizumab und Pegcetacoplan über 4 Wochen vor Randomisation entspricht einer Vereinbarung mit den Zulassungsbehörden. Das kann zu einem sog. Carry-over-Effekt in den ersten Wochen der Randomisierungsphase geführt haben, minimiert aber nicht den beeindruckenden, nachhaltigen und klinisch relevanten Effekt von Pegcetacoplan, auch über die Randomisierungsphase hinaus. Wichtig ist, dass im Rahmen der PEGASUS-Studie vornehmlich Pat. behandelt wurden, die unter Eculizumab ein suboptimales -in der Regel partielles oder schlechteres- Ansprechen zeigten. Aus diesem Grund war bei etwa einem Viertel der Pat. bereits zu Studieneinschluss die Dosierung von Eculizumab erhöht worden (im Pegcetacoplan-Arm erhielten 29.3 % der Pat. 1200 mg, 4.9% sogar 1500 mg alle 2 Wochen) oder das Dosis-Intervall war verkürzt worden (im Pegcetacoplan-Arm erhielten 2.4% der Pat. Eculizumab alle 11 Tage), so dass insgesamt nur 63,4% der Pat. im Pegcetacoplan-Arm (76.9 % im Eculizumab-Arm) die klassische Dosis von 900 mg Eculizumab alle 14 Tage erhielten. Aufgrund der Dauer der Behandlung vor Studieneinschluss von mehreren Jahren (1618 Tage im Pegcetacoplan-Arm, 1254 Tage im Eculizumab-Arm) kann davon ausgegangen werden, dass es sich bei dieser Patientengruppe um die typischen PNH-Pat. mit „unmet medical need“ und</p>	

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ausgeprägtem EVH-Anteil handelt, für die keine alternative Therapieform (abgesehen von EK-Transfusionen) existiert. Dies spiegelt sich auch in der medianen Anzahl von Transfusionen in den letzten 12 Monaten vor Studieneinschluss (6,1 bzw. 6.9) wider.</p> <p>Das Kriterium des Transfusionsbedarfs wurde am Therapiestandard des jeweiligen Zentrums orientiert. Dieser Parameter ist angemessen, da Transfusionsbedarf sich nicht ausschließlich nach dem gemessenen, sondern auch nach der klinischen Symptomatik (z.B. Herz- oder Atemfrequenz) und dem gefühlten Hb-Gehalt der oft sehr versierten Pat. richtet. Das subjektive Befinden beinhaltet das Risiko eines Verzerrungspotenzial in einer offenen Studie, erklärt aber nicht den ausgeprägten Effekt zugunsten von Pegcetacoplan in der PEGASUS-Studie. Die kürzlich auf der Jahrestagung der EHA in Wien präsentierten Daten zeigen auch in der erweiterten Beobachtungszeit, dass 73% der Pat. mit Pegcetacoplan transfusionsfrei bleiben. Bei den Pat. im Eculizumab-Arm sind dies im Vergleich schon in Woche 16 nur 15%.</p> <p>Auch hinsichtlich der Lebensqualität wurde der Carry-over-Effekt seitens der GBA-Stellungnahme herausgestellt. Hier ist allerdings zu sagen, dass der Vergleichspunkt Woche 16 nicht nach, sondern vor der gemeinsamen Run-in-Phase liegt. Daher ist als Verzerrungsfaktor nur noch das jeweils andere Medikament der</p>	

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>gemeinsamen Run-in-Phase zu benennen, welches in die 16-Wochen Zeit hineinspielt. Aller Erfahrung nach sind aber beide Medikamente in dieser Zeitspanne komplett abgebaut und das Potenzial zur Interferenz nicht mehr vorliegend. Eine Lebensqualitätsgröße, die unter Pegcetacoplan nahezu den Wert der deutschen Normalbevölkerung widerspiegelt, ist bei dieser hämolytischen Erkrankung ein beträchtlicher Zugewinn.</p> <p><u>Endpunkte</u></p> <p>Entscheidende Endpunkte für die Pat. sind das Ansprechen auf die Therapie, die Reduktion der Transfusionsfrequenz mit Begrenzung des Risikos einer sekundären Hämochromatose, die Verbesserung der Lebensqualität bei tolerablen Nebenwirkungen.</p> <p>Das Kriterium des Transfusionsbedarfs wurde am Therapiestandard des jeweiligen Zentrums orientiert. Dieser Parameter ist angemessen, da Transfusionsbedarf sich nicht ausschließlich nach dem gemessenen, sondern auch nach der klinischen Symptomatik (z.B. Herz- oder Atemfrequenz) und der mit der verbundenen Anämie assoziierten Symptomlast der sehr versierten Pat. richtet. Das subjektive Befinden</p>	

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>beinhaltet das Risiko eines Verzerrungspotenzial in einer offenen Studie, erklärt aber nicht den klinisch als nahezu dramatisch zu bezeichnenden Effekt zugunsten von Pegcetacoplan in der PEGASUS-Studie. Die kürzlich auf der Jahrestagung der EHA in Wien präsentierten Daten zeigen auch in der erweiterten Beobachtungszeit, dass 73% der Pat. mit Pegcetacoplan transfusionsfrei bleiben. Bei den Pat. im Eculizumab-Arm sind dies im Vergleich nur 15%.</p> <p><u>Wirksamkeit</u></p> <p>Pegcetacoplan ist wirksam bei Pat. mit persistierender Anämie, einem Hämoglobinwert <10,5 g/dl und signifikanter Retikulozytose als Zeichen einer extravasalen Hämolyse und insuffizientem Ansprechen unter Eculizumab-Therapie. Pegcetacoplan reduziert den Transfusionsbedarf klinisch relevant und verbessert die Lebensqualität.</p> <p>Im Analogieschluss ist es wahrscheinlich, dass die Daten auch auf eine durch extravasale Hämolyse bedingte persistierende Anämie unter einer Ravulizumab-Therapie übertragbar sind. Ravulizumab war in der Zulassungsstudie Eculizumab nicht unterlegen. Die Raten der Transfusionsfreiheit lagen in den Ravulizumab-</p>	

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zulassungsstudien ALXN1210-PNH-301 mit 73,6 vs 66,1% um 7,5%, in ALXN1210-PNH-302 mit 87,6 vs 82,7% um 4,9% höher als Eculizumab. Die Zahl der Durchbruchhämolysen am Ende des Therapieintervalls war geringer. Die Unterschiede sind statistisch nicht signifikant.</p> <p>Da der Angriffspunkt innerhalb der Komplementkaskade von Ravulizumab und Eculizumab identisch ist, ist -bedingt durch eine sich entwickelnde EVH- auch unter Ravulizumab von einer signifikanten Anzahl weiterhin transfusionsbedürftiger Pat. auszugehen. Der Vorteil in Bezug auf die Lebensqualität liegt für die Pat. unter Ravulizumab in einer Verlängerung der Therapieintervalle von 2 auf 8 Wochen.</p> <p><u>Patientenkollektiv</u></p> <p>Das Patientenkollektiv umfasste nur 80 Pat. Das ist durch die Seltenheit der Erkrankung bedingt. Zudem wurde innerhalb der Gruppe der Pat. mit dieser sehr seltenen Erkrankung für die PEGASUS Studie eine spezifische Untergruppe der suboptimal auf C5-Inhibition ansprechenden Pat. eingeschlossen, was die Zahl möglicher Pat. noch weiter reduziert. Durch die kleine Zahl der Pat. ist die</p>	

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Verteilung auf die beiden Studienarme nicht in allen Parametern ausgeglichen, die Unterschiede sind aber nicht signifikant oder klinisch relevant.</p> <p>Pegcetacoplan ist somit der neue Therapiestandard bei Pat., die unter einer C5-Blockade für mindestens drei Monate eine symptomatische Anämie aufweisen, die auf dem Boden einer extravasalen Hämolyse entstanden ist.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Schubert J et al.: Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie, Onkopedia, März 2022. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/paroxysmale-naechtliche-haemoglobinurie-pnh/@@guideline/html/index.html>
2. Späth-Schwalbe E, Schrezenmeier H, Heimpel SH: [Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Clinical experiences with 40 patients at one center over 25 years]. Dtsch Med Wochenschr 120:1027-1033, 1995. [PMID: 7628314](#)
3. Hillmen P, Lewis SM, Bessler M et al.: Natural history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. N Engl J Med 333:1253-1258, 1995. [PMID: 7566002](#)
4. Hillmen P, Hall C, Marsh JC et al.: Effect of eculizumab on hemolysis and transfusion requirements in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. N Engl J Med 350:552-559, 2004. [PMID: 14762182](#)
5. Röth A, Rottinghaus ST, Hill A et al.: Ravulizumab (ALXN1210) in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: results of 2 phase 1b/2 studies. Blood Adv 2:2176-2185, 2018. DOI: [10.1182/bloodadvances.2018020644](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2018020644)
6. Kulasekararaj AG, Hill A, Rottinghaus ST et al.: Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in C5-inhibitor-experienced adult patients with PNH: the 302 study. Blood 133:540-549, 2019. DOI: [10.1182/blood-2018-09-876805](https://doi.org/10.1182/blood-2018-09-876805)
7. Risitano AM, Marotta S, Ricci P, et al.: Anti-complement Treatment for Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Time for Proximal Complement Inhibition? A Position Paper From the SAAWP of the EBMT. Front Immunol 10:1157, 2019. [DOI:10.3389/fimmu.2019.01157](https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01157)
8. Hillmen P, Szer J, Weitz I, et al.: Pegcetacoplan versus Eculizumab in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. N Engl J Med 384:1028-1037, 2021. [DOI:10.1056/NEJMoa2029073](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2029073)

5.8 Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22.07.2022
Stellungnahme zu	Pegcetacoplan (Aspaveli)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Paul Bussilliat

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. Juli 2022 eine Nutzenbewertung zu Pegcetacoplan (Aspaveli) von Swedish Orphan Biovitrum GmbH veröffentlicht.</p> <p>Das Orphan Drug Pegcetacoplan ist zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die nach Behandlung mit einem C5-Inhibitor für mindestens 3 Monate nach wie vor anämisch sind. In der Bewertung der G-BA-Geschäftsstelle werden die Ergebnisse der pivotalen Zulassungsstudie berücksichtigt. In der zusammenfassenden Darstellung wurden signifikante positive Effekte in der Morbidität (ACIT-Fatigue) und in der Lebensqualität (unter anderem Aktivitätslevel und generelle Lebensqualität) ausgewiesen, jedoch bei hohem oder unklarem Verzerrungspotenzial. Der Hersteller sieht im Dossier einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen und begründet dies unter anderem mit Vorteilen bei der Transfusionsfreiheit und bei der Linderung der Fatigue.</p>	
<p>Relevante Teile der zulassungsbegründenden und nutzentragenden Evidenz in der Bewertung der G-BA-Geschäftsstelle als nicht bewertungsrelevant eingestuft</p> <p>Festzustellen ist, dass in der Nutzenbewertung des G-BA relevante Endpunkte (z.B. Transfusionsfreiheit) nicht berücksichtigt oder nur ergänzend dargestellt wurden. Transfusionsfreiheit ist nach Auffassung des vfa unmittelbar patientenrelevant und daher in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen. Generell ist zudem zu kritisieren, dass Nichtberücksichtigung der best verfügbaren Evidenz insgesamt der</p>	<p>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.</p> <p>Studienteilnehmende ohne Transfusion, die die Studie vor Woche 16 abbrachen, wurde als Personen mit Transfusion für die Analyse der Transfusionsfreiheit während der RCP gewertet.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>in der Nutzenbewertung verankerten Vorgabe des G-BA widerspricht, eine Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens „auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien“ durchzuführen. Eine Bewertung, in der die zulassungsbegründenden Studienergebnisse ausgeschlossen wird, genügt jedoch nicht dieser Vorgabe. Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt vielmehr auf Basis eines selektiven Ausschnitts der für die Zulassung relevanten Ergebnisse.</p>	<p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Pegcetacoplan

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses

am 8. August 2022

von 10:48 Uhr bis 12:11 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Swedish Orphan Biovitrum GmbH:**

Herr Hohmann

Frau Dr. Hüging

Herr Dr. Mechelke

Frau Rost

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Novartis Pharma GmbH:**

Frau Dr. Howe

Frau Dr. Meyer

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Alexion Pharma Germany GmbH:**

Frau Emmermann

Frau Dr. Salmen

Angemeldete Teilnehmende für die **Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGTI):**

Frau Dr. Höchsmann

Herr Prof. Dr. Schrezenmeier

Angemeldete Teilnehmende für die **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO):**

Herr Prof. Dr. Röth

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldeter Teilnehmender für die **Elblandkliniken Riesa:**

Herr Prof. Dr. Schubert

Angemeldeter Teilnehmender für die **Uniklinik RWTH Aachen (RWTH):**

Herr Dr. Panse

Angemeldeter Teilnehmender für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 10:48 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA. Wir sind drei Minuten zu spät, aber trotzdem noch einigermaßen in der Zeit.

Wir sind jetzt in der Anhörung Pegcetacoplan, Markteinführung, Orphan. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 1. Juli 2022, zu der zum einen der pharmazeutische Unternehmer, Swedish Orphan Biovitrum, Stellung genommen hat sowie als weitere pharmazeutische Unternehmer Novartis Pharma GmbH und Alexion Pharma Germany GmbH Stellung genommen haben, außerdem als Fachgesellschaften die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, die Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie, dann Herr Professor Schubert von den Elblandkliniken Riesa und Herr Dr. Panse von der Uniklinik in Aachen sowie der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Swedish Orphan sind Herr Hohmann, Frau Dr. Hüging, Frau Rost und Herr Dr. Mechelke zugeschaltet, für die Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin Herr Professor Schrezenmeier und Frau Dr. Höchsmann, weiter Herr Professor Schubert von den Elblandkliniken Riesa. Herr Schubert, sind Sie der Call-in-Benutzer? – Wir wissen es nicht. Dann machen wir ein Fragezeichen. Ist Herr Professor Röth von der DGHO anwesend?

(Herr Prof. Dr. Wörmann: Der nimmt heute nicht teil wegen Coronastress!)

– Okay. Aber Herr Professor Wörmann ist da. Zugeschaltet sind ferner Herr Dr. Panse von der RWTH, Frau Dr. Meyer und Frau Dr. Howe von Novartis, Frau Emmermann und Frau Salmen für Alexion sowie Herr Dr. Rasch vom vfa.

Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer das Wort geben, um einzuführen. Wer möchte das machen? – Herr Hohmann, bitte.

Herr Hohmann (Sobi): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen herzlichen Dank für die freundliche Begrüßung und Ihre einleitenden Worte zur heutigen Anhörung und dass Sie uns die Möglichkeit geben, zu Beginn kurz auf die für uns wichtigen Punkte zur Bewertung des Zusatznutzens von Pegcetacoplan einzugehen. Beginnen möchten wir mit einer kurzen Vorstellung des Sobi-Teams für die heutige Anhörung. – Herr Professor Hecken, wenn Sie erlauben, würde ich dafür direkt an meine Kollegen übergeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, okay.

Herr Dr. Mechelke (Sobi): Guten Morgen! Ich heiße Michael Mechelke, ich arbeite in der Market-Access-Abteilung von Herrn Hohmann und habe die Dossiererstellung geleitet.

Frau Dr. Hüging (Sobi): Hallo, mein Name ist Dr. Kerstin Hüging. Ich bin bei Sobi in der Medizinischen Abteilung tätig und habe das Dossier aus dieser Perspektive begleitet.

Frau Rost (Sobi): Hallo, mein Name ist Monika Rost. Ich betreue die statistischen Aspekte und die Analysen rund um das Pegcetacoplan-Dossier und freue mich, entsprechende offene Punkte klären zu können.

Herr Hohmann (Sobi): Mein Name ist David Hohmann. Ich verantworte bei Sobi den Bereich Market Access für die DACH-Region.

Swedish Orphan Biovitrum, kurz Sobi, ist ein schwedisches mittelständisches Biotec-Unternehmen mit Sitz in Stockholm, und wie der Name schon sagt, liegt der Fokus von Sobi auf der Entwicklung und dem Vertrieb von Medikamenten für seltene und sehr seltene Erkrankungen.

Genau mit solch einer sehr seltenen Erkrankung haben wir es auch heute hier zu tun, und zwar mit der paroxysmalen nächtlichen Hämoglobinurie, kurz PNH.

In der heutigen Anhörung geht es um den Wirkstoff Pegcetacoplan, den ersten zugelassenen C3-Inhibitor zur Behandlung von PNH-Patienten, die trotz einer Therapie mit C5-Inhibitoren nach drei Monaten nach wie vor anämisch sind, das heißt, nicht adäquat ansprechen. Die C5-Inhibitoren stellten bis dato die einzige zugelassene medikamentöse Therapie für die Behandlung der PNH dar. Allerdings leiden immer noch mehr als die Hälfte der C5-behandelten PNH-Patienten unter einer fortbestehenden Anämie, die durch chronische Hämolyse bedingt ist.

Diese Patienten haben in der Regel mit einer dramatischen Einschränkung ihrer Lebensqualität zu tun. So klagen die Betroffenen über eine schwere Fatigue, also eine extreme Erschöpfung, die zur Folge hat, dass sie ihren täglichen Aktivitäten nicht mehr nachgehen können, bis hin zur Arbeitsunfähigkeit. Kurzum: Ein normales Leben ist für viele dieser Patienten nicht möglich. Darüber hinaus ist es häufig notwendig, den Patienten für die Therapie der chronischen Anämie lebenslang und in teils engmaschigen Zeitabständen Bluttransfusionen zu verabreichen, mit allen damit einhergehenden medizinischen Risiken und persönlichen Unannehmlichkeiten. Die Anämie wird häufig durch eine extravasale Hämolyse verursacht, die durch C5-Inhibitoren nicht verhindert werden kann.

Pegcetacoplan basiert auf einem neuartigen Wirkmechanismus, der sogenannten C3-Inhibition, die früher in der Komplementkaskade ansetzt und hierdurch in der Lage ist, beide zu hemmen, also sowohl die intravasale als auch die extravasale Hämolyse. Dadurch bietet sich eine neue Therapiemöglichkeit, um die anämiebedingte Symptomatik dieser stark erkrankten und durch C5-Inhibitoren nicht ausreichend therapierten Patienten nachhaltig zu behandeln.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Pegcetacoplan in der PNH wurde im Rahmen der randomisierten und kontrollierten Open-Label-Studie PEGASUS im Vergleich zu Eculizumab, dem damals einzigen C5-Inhibitor, untersucht. Die Studienergebnisse demonstrieren die Überlegenheit von Pegcetacoplan gegenüber Eculizumab in dieser mit C5-Inhibitor vortherapierten Patientengruppe und bestätigen, dass Pegcetacoplan nicht nur die intravasale, sondern auch die extravasale Hämolyse hemmt und die chronische Anämie erfolgreich behandelt. So zeigte sich in der Studie binnen weniger Wochen ein durchschnittlicher Anstieg des Hämoglobinwertes um annähernd 4 g/dl, was bis zu einer Normalisierung des Hb-Spiegels führte. In der Konsequenz konnten mehr als 80 Prozent der Patienten im Pegcetacoplan-Arm eine anhaltende Transfusionsfreiheit erreichen, was im Vergleichsarm unter Behandlung mit Eculizumab lediglich in knapp 15 Prozent der Fälle gelang.

Die starke Beeinträchtigung der Lebensqualität dieser Patientengruppe stellt einen wesentlichen ungedeckten medizinischen Bedarf unter den aktuell verfügbaren Therapien dar. In der PEGASUS-Studie wurde dieser Tatsache durch die systematische Erhebung mittels drei verschiedener Messinstrumente Rechnung getragen. Die Ergebnisse dieser drei Lebensqualitätsfragebögen zeigen ein klares und konsistentes Bild der positiven Therapieeffekte von Pegcetacoplan gegenüber dem Eculizumab-Vergleichsarm.

Die Ergebnisse der drei eingesetzten validierten Lebensqualitätsfragebögen verdeutlichen eindrucksvoll die nahezu sofort einsetzenden statistisch signifikanten und klinisch relevanten Effekte von Pegcetacoplan auf das Kernsymptom der Fatigue sowie auf die gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten. Am Beispiel des FACIT-Fatigue-Scores sieht man bereits zu Woche 16, wie die Patienten unter Pegcetacoplan-Therapie klinisch relevant verbesserte Fatigue-Werte erreichen, die zum Beispiel mit der Normalbevölkerung vergleichbar sind, wohingegen die Patienten unter Eculizumab auf dem Ausgangsniveau verharren. Bezogen auf das Sicherheitsprofil von Pegcetacoplan zeigte die PEGASUS-Studie ein sehr ausgeglichenes Bild, vergleichbar mit dem Profil der C5-Inhibitoren und gut verträglich für die Patienten. Die Langzeitbeobachtung über 48 Wochen hinweg bestätigte

ebenfalls die hohe anhaltende Wirksamkeit und somit die langfristigen Therapieerfolge der Behandlung mit Pegcetacoplan.

Zusammenfassend lässt sich aus den Studiendaten demnach festhalten, dass mit Pegcetacoplan ein Wirkstoff mit neuem Wirkmechanismus zur Verfügung steht, der den hohen therapeutischen Bedarf von PNH-Patienten decken kann, die nicht adäquat auf eine Therapie mit einem C5-Inhibitor ansprechen. Aus Sicht von Sobi zeigen die Ergebnisse der randomisierten kontrollierten Zulassungsstudie im Vergleich zu Eculizumab beträchtliche Vorteile in Bezug auf die Vermeidung von Bluttransfusionen, die Verbesserung der Fatigue und der allgemeinen Lebensqualität dieser Patienten. Damit liegt für die Bewertung von Pegcetacoplan ein Studienprogramm hoher Evidenzstufe vor, was sich trotz der Seltenheit der Erkrankung an den Standards für Non-Orphan-Indikationen orientiert.

Herr Professor Hecken, meine sehr geehrten Damen und Herren, damit bedanke ich mich für die Möglichkeit, unsere wichtigsten Punkte hier zu Beginn kurz vorzubringen. Wir stehen nun gerne für Ihre Fragen zur Verfügung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Hohmann. – Meine erste Frage geht an die Kliniker. Sie haben ja gesehen, dass in der Dossierbewertung ganz zentral ein Verzerrungspotenzial durch Carry-Over-Effekte durch die Kombinationsbehandlung während der Run-in-Periode problematisiert worden ist. Wie schätzen Sie diesen in der Dossierbewertung beschriebenen Effekt aus klinischer Sicht ein? Das ist der erste Teil der Frage.

Zweiter Teil: Herr Hohmann hat gerade auf die Bedeutung der Transfusionsfreiheit hingewiesen. Ab welchem Zeitpunkt geht man im vorliegenden Anwendungsgebiet im klinischen Alltag von einer Transfusionsfreiheit aus? Gibt es da irgendwelche Kennzahlen, Schwellenwerte, die man hier möglicherweise zugrunde legen könnte? Wer kann oder möchte dazu etwas sagen? – Niemand. – Ja, doch; jetzt habe ich Herrn Wörmann und danach Frau Höchsmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Eigentlich kann ich die Kollegin jetzt nur etwas unhöflich nötigen. Herr Professor Schubert ist einer der ersten überhaupt weltweit, der den Pathomechanismus der PNH mit aufgeklärt hat, und Professor Schrezenmeier, Herr Panse und Frau Höchsmann sind weltweit diejenigen, die mit die meisten Patienten in den Studien behandelt haben. Sie sind wahrscheinlich aus Höflichkeit so zurückhaltend. Aber alle drei, glaube ich, können Ihre Fragen perfekt beantworten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Dann sind wir jetzt unhöflich, Herr Wörmann. Also, ich muss ehrlich gestehen, ich habe mir das gestern Abend mal angeschaut, um überhaupt zu wissen, über welche Erkrankung wir hier sprechen. Das ist ja in der Tat sicherlich alles ein bisschen schwierig. – Bitte schön, Frau Höchsmann.

Frau Dr. Höchsmann (DGTI): Ich meine, da waren jetzt mehrere Fragen inkludiert. Das eine war die Frage, inwieweit wir denken, dass das Studiendesign ausreichend Antwort geben kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Genau.

Frau Dr. Höchsmann (DGTI): Das würde ich auf jeden Fall bejahen. Ich muss sagen, ich war vom Studiendesign durchaus beeindruckt. Wir haben an zahlreichen klinischen Studien teilgenommen. Gerade dadurch, dass im Prinzip sowohl ein Vergleich zwischen zwei Gruppen als auch ein Vergleich innerhalb dieser Gruppen stattgefunden hat, ist dieses Studiendesign für mich wirklich sehr aussagekräftig. Daher würde ich diesen Überlappungseffekt in der Gesamtschau der Studie als nicht relevant betrachten.

Was die Beurteilbarkeit der Transfusionsfreiheit angeht, hatte ich in der Stellungnahme auch darauf hingewiesen, dass das Zeitintervall von 16 Wochen für mich durchaus aussagekräftig genug ist, da wir davon ausgehen können, dass im Rahmen dieses Zeitintervalls keine

ausreichende Wirksamkeit einer Transfusion mehr vorhanden ist. Wir gehen üblicherweise von drei, maximal vier Wochen aus. Wenn jemand weiterhin regelmäßige Transfusionsbedürftigkeit hätte, bräuchte er im Normalfall dann erneut eine Transfusion, sofern eine aktive stärkere Hämolyse da wäre, also ein Abbau, sogar häufiger. Das bezieht sich auf Patienten, die eben eine mangelnde Bildung haben. Von daher sind diese 16 Wochen durchaus aussagekräftig, allein schon aufgrund dieser Haltbarkeit der transfundierten Erythrozyten und der Hämatopoese, der Dauer der Neubildung.

Von daher kann ich also auf jeden Fall bejahen, dass wir da eine ausreichende Wirksamkeit haben. Dieses Zeitintervall ist nicht nur ein Bauchgefühl aufgrund regelmäßiger Transfusionstätigkeit, sondern es gibt dazu durchaus Untersuchungen, die entsprechend auch in den Leitlinien und Richtlinien zur Transfusion aufgrund entsprechender Untersuchung fixiert sind. Von daher würden mir die 16 Wochen durchaus auch reichen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt habe ich Herrn Schrezenmeier.

Herr Prof. Dr. Schrezenmeier (DGTI): Ich schließe mich Frau Höchsmann an. Das Studiendesign halten wir für sehr aussagekräftig. Wir hatten ja auch in unserer Stellungnahme vonseiten der Fachgesellschaft, der DGTI, in der ersten Anmerkung sehr betont, dass diese PEGASUS-Studie eine sehr aussagekräftige Studie ist, weil sie ja doch ein Design hat, das jeweils den Status der Patienten unter C5-Inhibition, unter der Kombination mit der Überlappung und dann mit der Pegcetacoplan-Therapie alleine zeigt.

Bezüglich Letzterem, Pegcetacoplan alleine, hatten Sie die Carry-Over-Effekte im Hinblick auf die Pharmakokinetik von Eculizumab angesprochen. Angesichts der Dauer der Effekte respektive der Auswertung nach 16 Wochen sehen wir das als hinreichenden Nachweis der Wirksamkeit und der Überlegenheit im primären Endpunkt und Nichtunterlegenheit bei den Secondary Endpoints gegeben und quasi nicht als Carry-Over-Effekt.

Der zweite Aspekt – auch das hatten wir ausführlich in unserer Stellungnahme thematisiert; das war dann die Anmerkung 2 – ist die Transfusionsfreiheit als Key secondary Endpoint in der PEGASUS-Studie. Das halten wir für sehr relevant. Dazu gibt es in der Dossierbewertung im Abschnitt 2.3.2 auf Seite 17 sehr kritische Anmerkungen, die sich dann vor allem an den Kriterien für die Gabe der Transfusion orientieren. Diese Kriterien stellen aus unserer Sicht aber wirklich die relevanten, leitliniengerechten klinischen Kriterien für die Gabe von Transfusionen dar.

Dieser Unterschied von 85 Prozent vs. 15 Prozent Transfusionsfreiheit ist klinisch sehr relevant. Gerade die anhaltende Transfusionsbedürftigkeit der Patientengruppe, die hier die Einschlusskriterien für die PEGASUS-Studie unter C5-Inhibition erfüllte, ist wirklich ein klinisches Problem, wo ein Bedarf für Verbesserung der Therapie besteht. Dieser deutliche Effekt von 85 auf 15 Prozent ist auch in der entsprechenden Auswertung dargestellt, Tabelle 3 in der Originalpublikation. Auch da halten wir – Frau Höchsmann hat das schon ausgeführt – hinsichtlich der entsprechend zu erwartenden Dauer der Wirksamkeit einer Transfusion diese Auswertung nach 16 Wochen für klinisch relevant und aussagekräftig.

Eine Anmerkung noch am Rande: Auch die Transfusionsfrequenz der untersuchten Patientenpopulation oder die der in der PEGASUS-Studie eingeschlossenen Patientenpopulation war durchaus variabel. Das wird jedoch entsprechend der Stratifizierung berücksichtigt, was unseres Erachtens dann auch das Verzerrungspotenzial reduzierte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Schrezenmeier. – Bitte schön, Herr Panse.

Herr Dr. Panse (RWTH Aachen): Ich möchte es kurz machen. Natürlich schließe ich mich dem Vorgesagten an. Ich wollte nur noch einmal versuchen, das so verständlich wie möglich darzustellen.

Wir nehmen innerhalb der seltenen Gruppe der PNH-Patienten hier diejenigen, die auf die bisherige Standardtherapie de facto eigentlich nicht wirklich ansprechen, und kombinieren das mit einem neuen Medikament, wobei sich ein sofortiges, wirklich blitzartiges Ansprechen zeigt. Dann nehmen wir die im Vorfeld nicht wirksame Therapie bei einem Teil der Patienten sozusagen wieder als Standard, während der andere Teil nur die neue Therapie bekommt. Am Ende von 16 Wochen, was im klinischen Setting für diese Patienten natürlich extrem relevant ist – ich weiß, dass 16 Wochen immer ein bisschen schräg beäugt werden, gerade bei G-BA-Ausschüssen; das sind ja vier Monate, in denen die Patienten wieder zurück auf die vorher nicht wirksame Therapie müssen –, nach diesen vier Monaten zeigt sich im Prinzip der gleiche Effekt wie auch zu Beginn. Das heißt, wenn wir einen Carry-Over-Effekt hätten, dann hätten wir ihn am Anfang auch gehabt, weil wir diese Patienten mehr oder weniger sozusagen schon mit dem schlechten Medikament fahren.

Deswegen kann ich mich dem nur ganz klar anschließen: Klinisch ist das ein wirklich bedeutsamer Effekt, den man zu beiden Zeitpunkten sieht, und dadurch wird dieses Studiendesign, das für uns alle, glaube ich, am Anfang provokativ und überraschend war, noch einmal in seiner Art und Weise viel besser, weil es zweimal zeigt, dass es funktioniert. Es zeigt das sozusagen, wenn man hineingeht, und nachdem man wieder zurückmusste, zeigt es beim zweiten Mal im Prinzip wieder genau die gleiche Kurve. Deswegen muss ich das ganz klar als klinisch relevant bewerten. Wir behandeln hier wirklich innerhalb der Gruppe die schlechten, und die schlechten werden auf einmal besser; sie sind alle schon jahrelang behandelt worden.

Zur Transfusionshäufigkeit will ich noch sagen, dass der mediane Transfusionszeitpunkt über die sämtliche Gruppen bis zum Einschluss in die Studie 35 Tage war. Wenn man 35 Tage sozusagen als Intervall nimmt und dann auf einmal 16 Wochen transfusionsfrei ist bzw. das Transfusionsintervall verbreitert wird, dann zeigt sich das, wenn man Transfusionsrichtlinien heranzieht, die ja für alle Patienten und nicht für spezifische PNH-Patienten gelten, als ein klinisch wichtiger Endpunkt. Deswegen kann ich Frau Höchsmann und Herrn Schrezenmeier da nur ganz klar recht geben und das noch einmal zu unterstützen versuchen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Höchsmann hat noch eine Ergänzung.

Frau Dr. Höchsmann (DGTI): Zunächst noch einmal kurz zu Herrn Panse. Das ist das, was ich auch initial einfach erwähnt habe; ich möchte es noch einmal betonen: Wir vergleichen also nicht nur zweimal zwischen zwei Gruppen, sondern wir haben auch innerhalb einer Gruppe diesen Vergleich. Das heißt also, wir sehen wirklich bei ein und demselben Patienten, wenn er anfangs nicht angesprochen hat oder keine Änderung hatte und wir dann eben im Prinzip das Medikament hinzufügen, was sich bei diesem einzelnen Patienten zu diesen zwei Zeitpunkten im Vergleich zur anderen Gruppe, die direkt von Anfang an durchgehend das neue Medikament erhält, verändert. Wir haben also sowohl zwischen den beiden Gruppen als auch innerhalb der einen Patientengruppe, innerhalb eines Patienten, diesen Unterschied. Das ist das Besondere an diesem Studiendesign.

Ich wollte außerdem noch kurz die Frage der Transfusionsmedizin etwas weiter fassen. Das ist ein Thema, das nicht direkt in der Studie abgegriffen wurde; aber ich denke, es ist für die Dauer auch noch einmal wesentlich, und es war auch für mich beeindruckend, das bei Patienten zu sehen, die wir betreut haben.

Man darf nicht vergessen, dass wir bei PNH-Patienten, die auf die intravasale Blockade hin nicht optimal ansprechen und einen Shift zur extravasalen Hämolyse haben, zusätzlich zu dieser fortbestehenden Transfusionsbedürftigkeit häufig eine Eisenüberladung finden. Das heißt, bei den Patienten lagert sich Eisen ab. Dieses Eisen ist für das Gewebe toxisch. Wir alle wissen, dass eine Häm siderose auf Dauer wenig günstig ist. Das heißt, dass wir bei einem Teil dieser Patienten dann nicht nur häufig transfundieren müssen, sondern auch noch zusätzlich eine Chelatortherapie geben müssen, die dann zum einen durchaus auch wieder Nebenwirkungen hat, gerade was die renale Funktion angeht, und die zum anderen natürlich, ganz pragmatisch gesagt, gewisse Kosten mit sich bringt, aber eben für die Patienten auch

durchaus belastend sein kann, was die Organe angeht, was die Nebenwirkungen dieser Medikamente wie gerade Übelkeit angeht. Das ist wirklich etwas, was man mit berücksichtigen muss.

Ich benenne das deswegen noch einmal so deutlich, weil es für mich wirklich extrem beeindruckend war, dass wir Patienten hatten, die zuvor regelmäßig transfusionsbedürftig waren, mit Eisenüberladung, die sehr gut ansprachen, so eine der Patientinnen mit einer subkutanen oder intravenösen Chelatortherapie, die mit dem Hb-Wert so gut angesprochen hat, dass sie transfusionsfrei wurde und wir somit auf die gute, klassische alte Aderlasstherapie zur Reduktion des Speichereisens umsetzen konnten. Ich muss ehrlich sagen, das war für mich eine sehr beeindruckende Erfahrung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Höchsmann. – Herr Eyding vom Medizinischen Dienst.

Herr Dr. Eyding: Ich habe drei Fragen. Die erste dreht sich auch um das Design der Studie. Ich glaube, ich verstehe alles, was Sie gesagt haben. Aus meiner Sicht ist ein Aspekt bis jetzt aber unterbelichtet geblieben, nämlich der Aspekt, dass es nicht nur ein offenes Design ist und die Patienten von vornherein wissen, dass sie im Kontrollarm sind, sondern auch, dass sie schon einmal die Testtherapie bekommen haben und durch deren Entzug auch sehr frustriert sein könnten.

Man sieht das ja auch am Verlauf der Kurven: Nach vier Wochen haben sie einen deutlichen Überschwinger in den negativen Bereich; zumindest habe ich das bei den Fatigue-Items sowohl beim FACIT als auch beim EORTC so gesehen. Insofern ist es irgendwie sehr spekulativ, zu sagen, dass sich das bei den Patienten bis 16 Wochen wieder normalisiert, sodass man dann quasi wieder bei null ist. Aber das könnte ja durchaus besser aussehen. Das ist also aus meiner Sicht ein echter Nachteil dieses Designs.

Die Frage an den pU ist, warum er das nicht klassisch gemacht hat, was in dieser Bewertungssituation eigentlich auch eher repräsentativ gewesen wäre, dass man diesen Entzug nicht im Testarm gemacht und dann sozusagen diese Run-in-Phase nicht für alle gemacht hätte, sondern nur für die Patienten im Testarm, sodass die Kontrollpatienten eigentlich immer auf der gleichen Therapieebene geblieben wären.

Wir reden hier über subjektive Endpunkte. Wenn wir uns die Items der Fragebögen angucken, spielt das, was die Patienten vorher erlebt haben, meines Erachtens durchaus eine Rolle. Aus kinetischer Sicht ist es sicherlich unkritisch, aber aus Patientensicht ist es vielleicht nicht ganz so unkritisch, dass das Design so aussieht. Das war die erste Frage.

Die zweite Frage bezieht sich auf die nachgereichten Analysen und geht an den pU. Haben Sie auch Responderanalysen nachgereicht? Ich habe jetzt beim EORTC – ich habe es nicht geprüft; mir ist es gerade erst aufgefallen – zum Beispiel das Diarrhö-Item in den nachgereichten Analysen nicht gefunden. Sind das denn wirklich alle, die Sie jetzt noch einmal nachgereicht haben, oder was fehlt da und warum?

Die dritte Frage geht ebenfalls an den pU. Sie haben den EORTC eingesetzt, weil es nichts Besseres gibt. Sie haben ja auch geschrieben, dass es durchaus Umfragen oder Erhebungen dazu gegeben hat, welche Items oder welche Symptome eigentlich in der PNH noch relevant wären, die durch den EORTC-QLQ-C30 nicht erfasst worden sind. Ich weiß nicht genau, wann das war. Meine Frage ist, wie weit eigentlich ein solcher PNH-spezifischer Fragebogen ist und ob man ihn nicht auch schon hätte einsetzen können.

Ich erinnere mich an ein Paper von 2017, wo schon einmal etwas diskutiert worden ist. Dass wäre noch einmal die Frage: Wie weit ist man da eigentlich? Es ist ja schon relevant, dass man mögliche Nachteile, dass man diese Items, die mir – *[akustisch unverständlich]* – man bestimmte Sachen nicht ergebnisgetrieben nicht erfasst und glücklich darüber ist, sondern dass es irgendwie ein Zufall ist, wenn man bestimmte Sachen, die relevant sind, obwohl es

auch schlechter hätte laufen können, tatsächlich hier nicht berichten kann. Also, das wäre die dritte Frage an den pU.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Obwohl alle drei Fragen an den pU gingen, hatten sich zum ersten Teil der Frage Herr Professor Schrezenmeier und Herr Wörmann gemeldet. Ihnen würde ich zuerst das Wort geben, dann dem pharmazeutischen Unternehmer zum Rest. – Herr Schrezenmeier, bitte.

Herr Prof. Dr. Schrezenmeier (DGTI): Ich hatte mich gemeldet, Herr Eyding, als Sie das Design im Hinblick auf die Verblindung kommentierten und ausführten, dass es sich um subjektive Endpunkte handelt. Dem ist zumindest für den primären Endpunkt mit der Veränderung im Hämoglobinspiegel zu widersprechen. Hier haben wir doch ein hartes, von der Erwartungshaltung der Patientenpopulation unabhängigen Parameter, der auch wiederum mit den anderen Parametern, bei denen es solche Einflüsse geben mag, die Sie ausgeführt haben, konsistent ist. Aber ich glaube, dass gerade der harte Endpunkt Hämoglobin Ihre Ausführungen diesbezüglich relativiert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Es ist fast alles gesagt. Der einzige kleine Ergänzungspunkt: Wir denken schon, dass Hb-Gehalt und Transfusionsfreiheit sehr direkt mit Lebensqualität korreliert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich sehe, Herr Schubert ist mittlerweile da. – Dann der pU für den Rest.

Herr Prof. Dr. Schubert (Elbland-Klinikum Riesa): Ja, tut mir leid, es hat Probleme mit der Verbindung gegeben; deshalb bin ich ein bisschen zu spät dazugekommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, alles klar. Kein Problem. – Bitte schön, pharmazeutischer Unternehmer.

Herr Dr. Mechelke (Sobi): Den Aspekt, ob es einen Einfluss der Kombinationstherapie auf die darauffolgende Monotherapie gab, die Diskussion zum Carry-Over-Effekt haben wir über Verlaufskurven, über verschiedene Endpunkte analysiert – Sie haben es hier schon bezüglich der Lebensqualitätsfragebögen angesprochen –, und wir haben es uns auch zum Beispiel für Laborparameter wie den Hb-Wert angeguckt. Der Kurvenverlauf hier ist wirklich sehr, sehr ähnlich. Sie kann man fast übereinanderlegen, sprich: Man sieht durchaus innerhalb der ersten vier Wochen, dass es dann leicht unter Baseline geht, also der Wert niedriger wird als vorher, als bei Tag minus 28 mit der Kombinationstherapie angefangen wurde. Aber das hat sich dann auf Woche 6 und Woche 8 sehr schnell wieder auf Baselinewert angenähert. Hier ist zu betonen: Das ist ein Laborparameter, und die beobachteten Effekte sind dort genauso. Der Endpunkt wird durch ein offenes Design vermutlich geringfügiger beeinflusst.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Die weiteren Fragen von Herrn Eyding bezogen sich noch auf die nachgereichten Unterlagen und die möglichen Alternativen zu den heutigen Erhebungsinstrumenten. – Herr Mechelke.

Herr Dr. Mechelke (Sobi): Zu der zweiten Frage kann ich hier auch gern noch Stellung nehmen. Dabei ging es darum, warum wir in unseren Nachanalysen nicht auch noch die Ergebnisse für die Skala zur Diarrhö mit eingereicht haben.

Wir hatten vorab die Diskussion zum Fragebogen EORTC-QLQ-C30, darüber, welche Skalen davon auch für die PNH eine Rolle spielen. In der Analyse von Groth et al. in der Publikation wurde bewertet, welche Items des Fragebogens als relevant für den Patienten betrachtet werden. Dann haben wir diese Items genommen, die als relevant erachtet wurden, und eben die Subskalen behalten und dann überprüft. Es war wirklich so, dass bestimmte Subskalen auf jeden Fall patientenrelevant sind. Diese Ergebnisse haben wir dann noch einmal extra dargestellt. Das war der Grund, warum wir nicht noch mal alle Ergebnisse gelistet haben. Sie stehen aber auch noch einmal im Dossier zur Verfügung. Also, wir haben uns auf diejenigen

konzentriert, die gemäß dem Fragebogen, gemäß der Analyse von Groth et al. als patientenrelevant, als PNH-relevant beurteilt wurden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Dr. Hüging ergänzend.

Frau Dr. Hüging (Sobi): Ich wollte Herrn Dr. Mechelke bezüglich des offenen Studiendesigns kurz ergänzen. Letztlich haben wir hier eine Pumpengabe im Vergleich zu einem Medikament, das i.v. gegeben wurde. Hierzu sind uns keine randomisierten, kontrolliert verblindeten Studien bekannt, bei der auch Spritzeninfusionspumpen mit einer i.v.-Gabe verglichen wurden.

Das ist vermutlich auch durch die Komplexität aufgrund der verschiedenen Therapieregime begründet; denn dann hätte man den Patienten beim Arzt eine Scheininfusion alle zwei Wochen i.v. geben müssen sowie dann im anderen Arm eine Placebogabe mit einer Spritzenpumpe alle drei bis vier Tage, die der Patient selber zu Hause machen kann. Das wäre schon relativ komplex gewesen. Dann hätte man im Endeffekt auch die Ergebnisse, die sich auf die Administration der beiden Medikamente beziehen, gar nicht mehr voneinander trennen können. Letztlich hat man sich für ein offenes Studiendesign entschieden und hat es auch gemeinsam mit klinischen Experten entwickelt.

Außerdem will ich noch einmal ganz kurz die PNH-spezifischen Scores ansprechen. Letztlich gibt es bisher verschiedene PNH-spezifische Fragebögen, die in der Entwicklung sind. Sie sind meines Wissens bisher noch nicht validiert bzw. waren es leider auch noch nicht zu dem Zeitpunkt, als die Studie aufgesetzt wurde. Ich weiß, dass Herr Dr. Panse da sehr, sehr weit ist, aber soweit ich weiß, ist es noch nicht komplett validiert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Panse hat sich auch gemeldet. – Bitte schön.

Herr Dr. Panse (RWTH Aachen): Nur ganz kurz, weil Sie, Herr Eyding, mit der Frage natürlich offene Türen einrennen. Diese Frage ist ja jetzt nicht zum ersten Mal aufgekommen. Auch bei der Begutachtung von Ravulizumab der Firma Alexion war schon die Frage, warum man den EORTC-Fragebogen verwendet, der ja das „C“ für das Wort „Cancer“ beinhaltet und natürlich für PNH-Patienten absolut nicht zutreffend ist, wie auch „Diarrhea“ eine bei PNH total unspezifische Nebenwirkung ist und deswegen meines Erachtens auch weggelassen werden kann.

Das Problem bei allen klinischen Studien und allen pharmazeutischen Unternehmen – das gilt nicht nur für die Firma Sobi/Apellis, sondern auch für die Firma Alexion, für die Firma Novartis, für alle, die wir im Rahmen der PNH-Therapie kennenlernen werden und auch schon kennengelernt haben – besteht darin, dass sie alle sich nicht trauen, einen noch nicht final validierten Fragebogen zu benutzen. Man nimmt lieber einen validierten, weil beispielsweise dann die FDA oder andere Zulassungsbehörden die Validierten eher anerkennen.

Sie können aber einen Fragebogen nur validieren, wenn Sie eine Vorher-/Nachher-Therapie ausprobieren. Deswegen war es bis dato überhaupt nicht möglich, den sozusagen psychometrisch validierten Fragebogen klinisch zu validieren, weil wir ja gar keine unterschiedlichen Therapien hatten. Es gab ja nur Patienten, die entweder Eculizumab bekommen haben und da drauf waren oder nicht.

Das heißt, die Chance, diesen Fragebogen innerhalb der klinischen Studien validiert zu haben, haben leider nicht nur der hiesige pU, sondern auch alle anderen pUs verpasst. Wir versuchen, dem Ganzen Herr zu werden, indem wir das jetzt über das internationale PNH Interest Group Register validieren. Aber die Chance ist leider verpasst worden. In Bezug auf 2017 gebe ich Ihnen recht; seitdem sind wir dabei, das zu klären. Also, Sie rennen offene Türen ein. Das sollte man sich vielleicht generell immer mal überlegen, auch im Hinblick auf die Arzneimittelbehörden, ob es unbedingt hundertprozentig validierte Fragebögen sein sollen oder nicht lieber nicht validierte, aber dafür patientenspezifische. Da bin ich hundertprozentig bei Ihnen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt habe ich noch eine Meldung zur Ergänzung von Frau Höchsmann.

Frau Dr. Höchsmann (DGTI): Zum einen möchte ich natürlich Herrn Panse unterstützen. Wir sind, was die Lebensqualität angeht, immer sehr nah dabei, weil das natürlich ein Punkt ist, der für die Patienten extrem wichtig ist. Deswegen wäre es auch wirklich sehr wünschenswert, dass gerade in einem Gremium wie diesem der Lebensqualität auch mehr Bedeutung zugemessen wird.

Ich weiß, dass es, als wir im Zusammenhang mit Ravulizumab hier zusammen waren – ich glaube, es war 2017 –, das Problem war, dass im Prinzip von dieser Kommission die Lebensqualität als nicht wirklich relevant betrachtet wurde. Ich denke, wenn in diesem Gremium, in dieser Kommission, mehr Wert auf die Lebensqualität gelegt wird, wird es auch so sein, dass die betreffenden Firmen entsprechend spezifische Lebensqualitätsfragebögen mehr unterstützen werden. Ich denke also, dass man auch auf dieser Ebene wirklich diese Bestrebungen weiter unterstützen kann.

Im Moment ist es so, dass wir sehr aktiv sind, das Ganze ins internationale Register zu implementieren, einfach weil wir natürlich auch in absehbarer Zeit an dem Punkt sein werden, an dem wir verschiedene Komplementinhibitoren für verschiedene PNH-Gruppen zu bewerten haben. Irgendwann wird also die Frage sein: Welche PNH-Gruppe profitiert von welcher Therapie am besten? Dabei wird auch die Lebensqualität wieder äußerst relevant sein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das ist jetzt das erste Mal, dass ich höre, dass wir hier – so habe ich es verstanden – zu wenig Wert auf Lebensqualität legen. Es gibt kaum eine Bewertung, bei der wir nicht adressieren, schmerzlich zu vermissen, dass der pharmazeutische Unternehmer wieder einmal keine Lebensqualitätsdaten vorgelegt hat oder sie in einer Art und Weise erhoben hat, dass sie für uns unbrauchbar sind.

Es gibt einen Vorstoß, der leider keinen Erfolg hatte, des Vorsitzenden des Gemeinsamen Bundesausschusses und dieses Unterausschusses, der sogar pharmazeutische Unternehmer durch einen Punkteabzug in der Nutzenbewertung sanktionieren wollte, wenn sie eben keine Lebensqualitätsdaten vorlegen, obwohl das möglich ist. Der Gesetzgeber hat das leider nicht aufgegriffen. Also, vor diesem Hintergrund, glaube ich, sind unsere Interessen hier deckungsgleich; denn mögliche Morbiditätsvorteile und auch Mortalitätsvorteile für den Patienten müssen immer in der Gesamtschau eben auch zur entsprechenden Lebensqualität gesehen werden. Aber das erkläre ich jetzt einfach einmal so zu Protokoll.

Jetzt Herr Wörmann, und dann machen wir weiter in der Liste, weil die Zeit fast abgelaufen ist.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Nur für das Protokoll: Die nachträgliche Information der Mitglieder unserer Fachgesellschaft über Ihre Bemühungen übernehme ich gerne im Anschluss an diese Sitzung. Wir bedanken uns aber dafür, dass gerade dieser Ausschuss in den letzten Jahren hier große Fortschritte gemacht hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Herr Eyding, Sie hatten noch eine Nachfrage.

Herr Dr. Eyding: Erst einmal vielen Dank für die Antworten. Für den Verlauf hätte ich natürlich genauso beantwortet. Es macht ja erst einmal perfekt Sinn und kommt nicht unerwartet. Ich will aber trotzdem darauf hinweisen: Es wäre natürlich auch schön gewesen, wenn man Doppelverblindung hätte machen können; aber das ist gar nicht der Hintergrund meiner Frage.

Meine Frage zielt wirklich auf den Entzug im Kontrollarm. Wir wissen ja von sehr vielen Studien, dass es gerade bei patientenberichteten Endpunkten einen Placeboeffekt gibt, auch im Kontrollarm: Wenn Sie Placebo geben, werden die Patienten besser. Dies sieht man hier

eben nicht. Das folgt auch dem Verlauf, aber wir wissen: Durch den Entzug, den die Patienten ja spüren, ist es noch eine andere Situation als in einer offenen Studie, bei der die Patienten einfach so auf den Kontrollarm randomisiert werden. Auch wenn das eine Fortsetzung der Vortherapie ist, ist das insofern eine andere Situation, als dass sie tatsächlich eine Verbesserung gespürt haben, die ihnen wieder weggenommen wird. Ich glaube, man darf nicht unterschätzen, dass das für die Quantifizierung ein sehr wichtiger Punkt ist. Ich glaube, ich sage jetzt nicht zu viel, wenn ich äußere, dass sie auch eine Rolle spielen werden. Das ist auch Hintergrund meiner Frage; sie bezieht sich hauptsächlich auf diese PROs. Das darf man sicherlich nicht außer Acht lassen.

Dann wollte ich noch sagen: Zur Diarrhö, so haben Sie irgendwie gesagt, ist es ausgeschlossen. Aber da haben wir doch einen deutlichen UE-Nachteil der Substanz. Das wäre doch in dem Falle relevant. Aber die Daten haben wir ja durchaus, wenn ich es richtig sehe, auch im Dossier. Ist das richtig?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt habe ich dazu Herrn Mechelke.

Herr Dr. Mechelke (Sobi): Vielleicht noch einmal kurz zu den Ergebnissen zur Lebensqualität. Wir haben hier insgesamt drei verschiedene Instrumente benutzt, also durchaus viele Instrumente. Wir haben über alle Endpunkte ein sehr, sehr klares Ergebnis. Die Vorteile, die hier gezeigt werden, manifestieren sich nicht nur über die 16 Wochen, sondern bleiben über die darauffolgende offene Phase über 32 Wochen, also insgesamt über 48 Wochen stabil. Ich kann verstehen, was Sie hinsichtlich der Effekte beschreiben, aber der Vorteil ist so groß, dass er auch vor diesen Verzerrungsfaktoren weiter Bestand hat, auch deshalb, weil es wirklich so viele Endpunkte betrifft.

Was war die zweite Frage?

(Herr Dr. Eyding: Das war die Frage, ob Sie den EORTC schon im Dossier haben!)

– Ja, genau. Wir haben das im Dossier, und beim Endpunkt Diarrhö gibt es auch keinen Nachteil. Im Rahmen des EORTC-QLQ-C30, mit dem das erhoben wurde, zeigte sich bezüglich der Lebensqualität hier kein signifikanter Nachteil.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Teupen, bitte.

Frau Teupen: Meine Fragen wurden schon beantwortet. Aber ich möchte noch einmal sagen, dass neben Ihnen, Herr Hecken, insbesondere die Patientenvertretung von Anfang an auf Daten zur Lebensqualität hingewiesen hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das ist doch klar. Herr Göbel, bitte.

Herr Göbel: Die Zeit ist fortgeschritten, und ich habe so viele Fragen, dass ich fürchte, dass sie nicht ausreichend beantwortet werden können, nachdem jetzt hier lange und ausführlich diskutiert wurde. Ich freue mich natürlich auch, dass die Ärzte hier die Interessen der Patienten mit vertreten, stelle aber auch gerne selbst meine Fragen, auch zur Lebensqualität, deren Einbeziehung wir sehr begrüßen.

Ich möchte noch einmal in die Kerbe mit den PNH-spezifischen Fragebögen hauen. Da betrifft eine Frage folgenden Punkt: Wenn es denn sinnvoll erscheint, weil der EORTC für die PNH nun nicht gerade richtig passend ist, worin ich Ihnen völlig zustimme, ebenso hinsichtlich des von Herrn Panse und der Uniklinik Aachen massiv nach vorne getriebenen Fragebogens zu AA und PNH, den ich kenne und sehr unterstützenswert finde, warum machen Sie keine Mitvalidierung während einer Zulassungsstudie? Das wäre einer meiner Fragen.

Die zweite Frage ist: Warum erlauben Sie sich, Teilmengen von validierten Fragebögen zu verwenden, um halt PNH-spezifischer zu werden? Die sind jetzt meiner Kenntnis nach auch nicht besonders validiert.

Ferner habe ich eine Frage an Professor Wörmann: Wieso haben Hb-Wert und Transfusionsfreiheit eine Korrelation zur Lebensqualität? Ich kenne keine Untersuchung, bei der das validiert nachgewiesen wurde.

Ich habe noch diverse weitere Fragen. Darf ich die schriftlich einreichen, oder soll ich sie jetzt stellen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nein. Wir müssen sie jetzt besprechen. Wir machen eine mündliche Anhörung.

Herr Göbel: Dann mache ich weiter.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, machen Sie weiter, bitte.

Herr Göbel: Gut. Warum ist die Zulassungszeit nach drei Monaten beantragt? Ich frage, weil sich die Anämie nach drei Monaten nicht ganz so erfolgreicher PNH-Diagnostik, also nach ganz erfolgreicher PNH-Therapie, noch nicht nachhaltig beurteilen lässt. Ich kann mich erinnern, dass Professor Röth davon sprach, dass nach zwei bis drei Jahren noch positive Effekte durch Eculizumab aufgetreten sind. Wir kennen das zum Beispiel aus der IRIS-Studie von Imatinib 400 mg, bei der nach mehreren Jahren auch noch tolle Ergebnisse herauskamen, die gleichwertig waren mit den Second-Generation TKIs.

Also, ich bin ein Kritiker dieses Studiendesigns, was hier verwendet wurde, insbesondere der Kürze. Deswegen stellt sich mir diese Frage, warum nicht lange genug verglichen wurde, um eben auch aussagekräftige Werte zu haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Weitere Fragen?

Herr Göbel: Welche Infekte sind bei einer C3-Inhibition zu erwarten? Wir haben da tatsächlich aus der Patienten-Community diverse Informationen über verstärkt auftretende HNO-Infekte, die antibiotisch behandelt werden müssen. Die hätte ich gerne dann tatsächlich auch einmal untersucht, weil mir das gerade eine Häufung zu sein scheint. Da der C3-Inhibitor wesentlich früher in der Immunkaskade angreift als der C5-Inhibitor, ist das meines Erachtens ein Punkt, der noch intensiv und auch langfristig untersucht werden muss. Und ich denke, dass drei Monate Anämie nicht ausreichen, um ein Ansprechen zu bewerten. Wie kommen Sie denn da auf die Idee, dass drei Monate reichen würden bzw. 16 Wochen Nachbeobachtungszeit reichen würden? Das waren meine Fragen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Für den pharmazeutischen Unternehmer zunächst bitte Herr Mechelke, dann Frau Hüging.

Herr Dr. Mechelke (Sobi): Das waren jetzt sehr viele Fragen. Ich würde gerne auf die erste Frage bezüglich der Validierung und darauf Bezug nehmen, warum wir nicht noch mehr Fragebögen im Rahmen der Studie mit validiert haben.

Ich betone hier noch einmal: Wir haben drei Instrumente benutzt, was schon wirklich viel ist, gerade für solch eine Orphan-Erkrankung. Eine entsprechende Validierung geht auch immer mit einem gewissen Aufwand einher. Hier ist es so, dass Sobi selbst an der Studienkonzeption nicht direkt beteiligt war. Das Produkt wurde ja von der Firma Apellis entwickelt, und wir haben die Vertriebsrechte lizenziert. Das heißt, da fehlen mir vielleicht die genauen Details zu dieser Diskussion.

Ich möchte aber betonen: Natürlich, zum gegenwärtigen Zeitpunkt sähe die Situation noch einmal anders aus. Jetzt liegt uns der Fragebogen von Herrn Panse schon vor, jetzt würde man die Studie natürlich auch anders aufsetzen, zumindest bezüglich dieses Fragebogens.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Hüging ergänzend zu den restlichen Fragen.

Frau Dr. Hüging (Sobi): Ich würde gerne Stellung beziehen zu der Zulassung von Pegcetacoplan für Patienten, die über mindestens drei Monate nach Behandlung mit einem C5-

Inhibitor anämisch sind. Letztlich steckt darin auch das Wörtchen „mindestens“. Das heißt, es ist nicht fest vorgegeben, dass die Vortherapie nur drei Monate dauern darf.

Wenn man sich in der Studie die Patienten zur Baseline anschaut, so zeigt sich, dass sie eine vorherige Therapiedauer mit Eculizumab von teilweise circa 200 Wochen hatten, sie also schon sehr lange diese Therapie erhielten und trotzdem weiterhin anämisch waren. Dann wurden die Patienten über 16 Wochen eben randomisiert betrachtet, mit Pegcetacoplan oder mit Eculizumab-Monotherapie, wobei man bei der Transfusionsfreiheit große Unterschiede sieht: Im Eculizumab-Arm sind 15 Prozent der Patienten ohne Transfusion ausgekommen, im Pegcetacoplan-Arm 85 Prozent der Patienten.

Daran anschließend gab es noch eine offene Phase, in der alle Patienten Pegcetacoplan bekamen. Da liegen uns Daten bei 48 Wochen Gesamttherapiedauer vor und auch dort sieht man, dass die hohe Transfusionsfreiheit erhalten bleibt. Das heißt, anhand der vorliegenden Daten sagen wir: Man hat einen guten Evidenzgrad, sodass sich die Transfusionen tatsächlich auch langfristig vermeiden lassen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Ahrens, bitte.

Frau Dr. Ahrens: Ich habe noch einmal zwei Fragen zur Transfusionsfreiheit. Zum einen würden mich die langfristigen Effekte interessieren, ob dieser Vorteil erhalten bleibt. Zum anderen hatten wir auch damals die Bewertung von Ravulizumab im Vergleich zu Eculizumab. Da ist mir ins Auge gesprungen, dass damals die Patienten mit Eculizumab doch sehr viel häufiger eine Transfusionsvermeidung erreicht haben als jetzt in der Studie mit Pegcetacoplan. Da würde mich interessieren, ob es dazu vielleicht irgendeine Erklärung gibt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Mechelke.

Herr Dr. Mechelke (Sobi): Zunächst antworte ich auf die Frage, wie langfristig die Transfusionsfreiheit erreicht wurde. Sie wissen ja, während der 16-Wochen-Phase, während der randomisierten Phase, waren 85 Prozent transfusionsfrei. Wenn man alle Patienten nimmt, die die Möglichkeit hatten, eine 48-wöchige Therapie zu bekommen, dann hatten am Ende, nach diesen 48 Wochen, immer noch 73 Prozent eine vollständige Transfusionsfreiheit, also wirklich über 48 Wochen weder in der randomisierten Phase noch in der offenen Phase eine Transfusion. Das ist die Antwort auf die erste Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Schrezenmeier ergänzend.

Herr Prof. Dr. Schrezenmeier (DGTI): Frau Ahrens hatte in ihrer zweiten Frage Unterschiede in der Auswertung der PEGASUS-Studie vs. der Ravulizumab-Studien angesprochen. Das liegt meines Erachtens an den unterschiedlichen Patientenpopulationen.

Herr Panse führte vorhin schon aus, dass die PEGASUS-Studie von der seltenen Erkrankung PNH dann eine Subgruppe inkludierte, nämlich diejenigen, die nach mindestens drei Monaten unter C5-Inhibitortherapie, Eculizumab-Therapie schlecht angesprochen hatten, festgemacht an einem Hämoglobinwert von weniger als 10,5 g/dl. Die ALXN1201-PNH-301- bzw. -PNH-302-Studien, also Ravulizumab-Studien, hatten entweder behandlungsnaive Patienten oder Patienten eingeschlossen, die vorher unter Eculizumab-Therapie waren, aber nicht mit diesen stringenten Einschlusskriterien, sodass man hier meines Erachtens nicht in dem Sinne vergleichen kann, wie Sie das gemacht haben, weil es quasi eine Gesamtpopulation von PNH-Patienten war vs. einer sehr selektierten Subgruppe.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzend Herr Professor Schubert.

Herr Prof. Dr. Schubert (Elbland-Klinikum Riesa): Ich möchte hier nur eins klarstellen: Es kam jetzt gerade so herüber, als würde sich ein Effekt durch Eculizumab oder Ravulizumab erst nach längerer Zeit als positiv darstellen, was die Transfusionshäufigkeit und die Generation von extravasaler Hämolyse angeht. Ich glaube, das ist eher andersherum. Es ist zumindest meine Beobachtung, dass die Patienten zunächst einmal relativ gut ansprechen und man denkt: „Oh, die sind jetzt transfusionsfrei“, und hinterher ist es dann doch nicht so. Deshalb

glaube ich, dass dieses Argument, mit dem Herr Professor Röth zitiert worden ist, hier in diesem Falle nicht ins Feld zu führen ist, um das einmal so zu sagen.

Genauso ist hier noch einmal zu unterstreichen, dass eben diese Langzeiteffekte nahezu erhalten bleiben. Das heißt also. Wenn die extravasale Hämolyse unter Kontrolle ist, bleibt auch die Transfusionsfreiheit. Und wenn man es sozusagen rein kommerziell sieht – auch das ist sicherlich ein wesentlicher Punkt –, dann kann man das durchaus auch gegenrechnen, also sprich, auf der einen Seite die Transfusionsfreiheit und auf der anderen Seite die Kosten, die jetzt mit dem neuen Medikament gegeben sind. Ich denke, in diesem Fall ist das Konzept, dass hier jetzt ein echter Gewinn für die Patienten vorhanden ist, nicht zu übersehen. Das sollte man hier auch noch einmal klarstellen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt frage ich Frau Ahrens: Ist Ihre Frage damit beantwortet?

Frau Dr. Ahrens: Wenn Sie erlauben, hätte ich noch eine ganz kurze Rückfrage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte.

Frau Dr. Ahrens: Danke. – Ich habe noch eine Rückfrage zu dem, was Herr Schubert gerade gesagt hat: Das heißt, Sie würden auch nicht erwarten, dass sich unter Eculizumab quasi zu einem späteren Zeitpunkt als den 16 Wochen noch einmal eine Verbesserung bei der Transfusionsfreiheit ergeben würde? Das können Sie ausschließen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schubert.

Herr Prof. Dr. Schubert (Elbland-Klinikum Riesa): Im individuellen Fall kann man natürlich gar nichts ausschließen, aber der Punkt ist halt: bei denjenigen Patienten, die mit Eculizumab behandelt wurden und die jetzt durch die Kriterien in die Studie hineingekommen sind, ist diese extravasale Hämolyse bereits vorhanden. Diese extravasale Hämolyse – das wissen wir mittlerweile auch – hängt offensichtlich von individuellen Faktoren ab, also den sogenannten genetischen Prädispositionen.

Das wurde gerade ein Stück weit evaluiert. Gerade auf der letzten EHA wurde demonstriert, dass bestimmte Varianten im C3-Molekül, Varianten im Komplementrezeptor I dazu prädisponieren, solche Konstellationen zu entwickeln. Wenn man erst einmal in dieser Phase ist, dass eben die extravasale Hämolyse eine Transfusionspflichtigkeit nach sich zieht, dann ist nicht zu erwarten, dass der Patient da auch wieder herauskommt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt sehe ich Herrn Panse ergänzend.

Herr Dr. Panse (RWTH Aachen): Ich wollte nur ganz schnell noch einmal zu der Frage von Herrn Göbel im Hinblick auf die Infektionshäufigkeit Stellung nehmen. Die proximale Komplementinhibition ist von uns Klinikern – ich glaube, da kann ich für uns alle sprechen – erst einmal mit großer Vorsicht angegangen worden, weil die Opsonierung wegfällt. Dies hat uns jahrelang davon abgehalten, proximal ins Komplementsystem einzugreifen.

Die Impfstrategie unter der proximalen Komplementinhibition ist ein bisschen ausgeweitet im Vergleich zur C5-Inhibition in dem Sinne, dass nicht nur Impfungen gegen Meningokokken zählen, sondern auch gegen Pneumokokken und Haemophilus Influenzae geimpft wird. Unter dieser Impfstrategie gab es – und das kann ich als Kliniker sagen – überraschenderweise keine vermehrte Rate an Infektionen, sodass wir da eigentlich vorsichtig optimistisch sind. Das steht natürlich unter dem Vorbehalt, dass wir im Vergleich zu der Zeitspanne, die wir von Eculizumab und inzwischen auch von Ravulizumab kennen, nur eine sehr kurze Zeitspanne überblicken. Wir haben aber trotz dieser kurzen Zeit, wobei diese Studie bzw. die Nachbehandlung der Patienten in den zwei Jahren Corona erfolgte, was man auch nicht vergessen darf – da sind die Vorsichtsmaßnahmen, die die Patienten sozusagen realisiert haben, auch noch einmal andere –, keine erhöhte Rate an Infektionen gesehen.

Ich kann für meine Patienten, die ich in diese Studie eingeschlossen habe – das sind natürlich immer kleine Patientenzahlen – keinerlei vermehrte Infektionsraten berichten. Auch auf die Rückfrage gegenüber diesen Patienten und im Hinblick auf andere Patienten – seit der Zulassung im April kommen ja die ersten Patienten, die das sozusagen neu außerhalb von Studien bekommen – hatte ich bis jetzt keine Rückmeldung im Hinblick auf vermehrte Infektionen, weder im HNO-Bereich noch in sonstigen, anderen Bereichen. Ich glaube, die Kolleginnen und Kollegen, die an der Studie teilgenommen haben, Frau Höchsmann und Herr Schrezenmeier, können das bestätigen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Panse. Sie haben jetzt Herrn Göbel angesprochen. – Herr Göbel, Sie haben im Chat noch eine Nachfrage gestellt. Können Sie bitte, da wir eine mündliche Anhörung machen, die Frage noch stellen?

Herr Göbel: Die Frage hatte ich vorhin auch gestellt, und zwar ging sie an Professor Wörmann, ob ihm denn eine Validierung bekannt ist, dass ein erhöhter Hb oder ein erniedrigter Hb bzw. eine Transfusionshäufigkeit automatisch mit der Lebensqualität korrelieren. Das würde ich gerne tatsächlich im Protokoll lesen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Es gibt eine ganze Reihe von Studien zur Anämie, unter anderem bei Tumorpatienten, und es gibt sie auch bei Nierenpatienten. Bei der ersten für mich sehr relevanten metaanalytischen Studie von 2003 – Autor war Glasby; das ist entsprechend publiziert – kommt eine klare Korrelation zwischen der Lebensqualität, mit den damaligen Bögen erfasst, und der Anämie heraus. Insofern haben wir das meines Erachtens auf einer vernünftigen, evidenzbasierten Grundlage.

Unabhängig von der PNH gibt es also auch ein Konzept bei Patienten mit myelodysplastischen Syndromen, wobei der gefühlte Hämoglobingehalt als Indikation genommen wird, wann man Transfusionen gibt. Das heißt, Patienten mit chronischen Anämien haben ein sehr gutes Gefühl dafür, wie es ihnen geht und wann Transfusionen gegeben werden müssen. Das ist die Rationale der Antwort.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt habe ich Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Ich gehe auch noch einmal zurück zur Frage der Lebensqualität – es wurde mehrfach hervorgehoben, welche große Rolle sie hier spielt, auch von der Patientenvertretung –, einfach noch einmal zurück zum EORTC-Bogen, der hier mangels eines indikationsspezifisch bisher schon ausreichend validierten Bogens primär herangezogen wurde. Das war auch schon bei Ravulizumab der Fall und wurde damals nicht kritisch thematisiert. Ich will einfach noch einmal danach fragen.

Es ist natürlich klar, der EORTC ist ein onkologischer Bogen; aber auch onkologische Erkrankungen haben unterschiedliche Schwerpunkte, und ursprünglich waren sie auch auf die klassischen Chemotherapien ausgerichtet. Also hat es auch da nicht immer hundertprozentig gepasst. Wir haben von allen Seiten gehört, dass die Fatigue hier wirklich ein Leitsymptom ist. Fatigue ist – Herr Wörmann hat es eben angesprochen – auch im Zusammenhang mit Anämie und Lebensqualität, auch bei ganz vielen Tumorerkrankungen durch die Tumorerkrankung selbst oder auch verbunden mit der Therapie, ob nun Chemotherapie, Strahlentherapie usw., ein großes Thema.

Jetzt ist meine Frage: Gibt es hier nicht möglicherweise vom klinischen Bild her – das kennen Hämatologen und Onkologen – so hohe Überschneidungen mit der Symptomatik einiger onkologischer Erkrankungen, dass man einfach sagen könnte, in dem Fall ist, auch wenn es keine onkologische Erkrankung ist, im engeren Sinne eigentlich das Instrument zumindest möglicherweise hinreichend geeignet? Wie sehen Sie das aus klinischer Sicht?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich beantworte die Frage jetzt ohne Absprache mit allen Kollegen, die hier dabei sind. Nach meinem Empfinden würde ich das als zweitbeste Lösung genannt haben. Ich glaube, es ist alles richtig, was genannt worden ist. Meines Erachtens hat gerade auch die Bestrebung von Herrn Panse, spezifische PNH-Bögen zu entwickeln, einen hohen Wert.

Auf der anderen Seite ist ein ganz großes Kriterium für uns die Validierung dieser Fragebögen. Dies setzt eben sowohl in der Routine als auch in der spezifischen Entität ein riesiges Patientenkollektiv voraus, das diese Komplexität der entsprechenden Patienten wirklich abbildet. Deswegen würde ich hier formulieren: zweitbeste Lösung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schrezenmeier und anschließend Herr Panse, und dann würde ich Schluss machen.

Herr Prof. Dr. Schrezenmeier (DGTI): Ich schließe mich Herrn Wörmann hier voll an. Ich denke, aus den vorangegangenen Diskussionen ist das Plädoyer für einen PNH-spezifischen Fragebogen sehr deutlich geworden, und einen solchen sollte man wirklich in der nächsten Generation klinischer Prüfungen bei PNH einsetzen, zumindest zusätzlich zu anderen wie EORTC und FACIT-Fatigue.

Gleichzeitig muss man aber auch zur Kenntnis nehmen, dass alle bisher publizierten Arzneimittelstudien zur Behandlung der PNH de facto EORTC und/oder FACIT-Fatigue genommen haben, sodass man wiederum auch nicht daran vorbeikommt, dass das quasi historisch die Referenz ist. Die TRIUMPH-Studie, die SHEPARD-Studie, also die Zulassungsstudien für Eculizumab, für Soliris, und nachfolgend die ganze Studiengeneration – Phase II/Phase III, Ravulizumab – hatten diese Fragebögen eingesetzt, sodass man jetzt auch wiederum die Diskussion balanciert halten und sagen muss: Ja, wir müssen offen sein für Neues; gleichzeitig aber dürfen wir jetzt nicht EORTC wegen des Arguments verteufeln, es sei für onkologische Erkrankungen entwickelt worden. Denn alles, was wir einschließlich des großen internationalen PNH-Registers an Lebensqualitätsdaten haben – das ist inzwischen zur PNH sehr umfänglich –, basiert eben auf einem dieser Instrumente, das eben auch in der PEGASUS-Studie eingesetzt worden ist, und das sind meines Erachtens wertvolle Daten. Da gilt wie für vieles, wie es so schön heißt: „Das Bessere ist der Feind des Guten.“ Aber wir sollten das Gute nicht verwerfen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich möchte es einfach einmal für mich auf den Punkt bringen, ohne Herrn Panse und Frau Höchsmann jetzt abzuwürgen. Sie bekommen noch das Wort.

Wir alle sind uns einig, dass wir hier einen spezifischen Fragebogen bräuchten. Wir sind uns aber auch einig, dass er relativ ohne Wert wäre, solange er nicht validiert ist, und deshalb eben von den Regulatoren in letzter Konsequenz möglicherweise nicht so anerkannt würde wie das jetzt hier eingesetzte zweitbeste Instrumente. Wenn das so ist, dann müssen wir das zur Kenntnis nehmen. Wir können das beklagen; wir können es aber hier und heute, glaube ich, nicht ändern, und wir versuchen dann irgendwo pro futura etwas Besseres zu finden.

Aber jeder pU wäre doch töricht, wenn er sagte, er gehe jetzt experimentell heran und werde versuchen, mit einem wesentlich besseren Fragebogen, den Herr Panse erarbeitet hat, in einen Zulassungsprozess zu gehen, um dann von der EMA gesagt zu bekommen: „Ja, das Ding ist aber nicht validiert“; Ende im Gelände. Und dann sind wir hier die Ersten – das muss ich an dieser Stelle auch sagen –, die sagen: „Ja, das ist ja toll. Aber woher wissen wir, ob der Herr Panse das jetzt alles richtig gemacht hat, auch wenn es vielleicht krankheitsspezifischer ist?“

Wie oft haben wir das Nichtvorhandensein eines validierten Instruments oder den Einsatz eines solchen hier kritisiert! Also, dann hätten wir vielleicht auch munter zwei Stunden darüber diskutiert, ob das, was Herr Panse gesagt hätte, richtig gewesen wäre. So fasse ich jetzt einfach die letzte halbe Stunde zusammen.

Nach Herrn Panse und dann Frau Höchsmann würde ich dem pU die Möglichkeit zur Zusammenfassung geben.

Herr Dr. Panse (RWTH Aachen): Ich wollte nur noch mal schnell, weil mein Name jetzt oft gefallen ist, sagen: Die Schelte nehme ich natürlich alleine gerne auf mich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nein, nein.

Herr Dr. Panse (RWTH Aachen): Das Lob mit dem Fragebogen möchte ich aber an alle Kollegen weitergeben, weil Herr Schrezenmeier und Frau Höchsmann und auch alle Patienten bei dem Fragebogen da mitgemacht haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, klar.

Herr Dr. Panse (RWTH Aachen): Ich gebe Ihnen vollkommen recht, das noch mal kurz gesagt zu haben, auch von Frau Müller: Der EORTC-QLQ-C30 ist ja der generelle Krebsfragebogen. Auch hinsichtlich der Krebserkrankung gibt es ja für jede Krebserkrankung mittlerweile einen spezifischen EORTC-Fragebogen. Insofern – da bin ich ganz bei Herrn Wörmann – ist es das Zweitbeste. Zu vier Fünfteln oder zu zwei Dritteln trifft es ja auch zu.

Folgendes sollte man aber dann noch sagen: Wenn ich als pharmazeutischer Unternehmer drei Fragebögen evaluiere, dann kann ich mich nicht herausreden, dann könnte ich locker einen vierten dazu nehmen, noch ein bisschen Geld in die Studie hineinstecken, in alle Studien hineinstecken, und dann könnte ich den nebenher entwickeln. Und deswegen bin ich ganz bei Ihnen. Sie hätten das genauso gesagt: „Wir haben einen nicht validierten Fragebogen“, und die FDA hätte es wahrscheinlich vorher schon gesagt. Aber wir hätten ihn prima validieren können und weil auch andere pharmazeutische Unternehmen zugeschaltet sind, gelten der Aufruf und der Appell: Machen Sie es doch zukünftig!

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Herzlichen Dank. – So, jetzt noch Frau Höchsmann und dann der pU, und dann sollten wir eigentlich schon mit der nächsten Anhörung fertig sein. Jetzt hat Frau Höchsmann das Wort.

Frau Dr. Höchsmann (DGTI): Nachdem meines Erachtens jetzt doch jeder festgestellt hat, wie wichtig mir die Lebensqualität ist, möchte ich noch einmal zurückgehen, da ich hier auch für die Transfusionsmedizin spreche, und darauf hinweisen – auch wenn ich bei einem pharmazeutischen Unternehmen tätig bin, das Blutpräparate herstellt –, dass unser Bestreben ist, jedem Patienten so wenig Transfusionen als irgendwie möglich angedeihen zu lassen, weil natürlich prinzipiell auch hierbei unerwünschte Nebenwirkungen möglich sind.

Wir hatten gerade in den letzten Jahren durch neu entstandene, festgestellte Virusinfektionen wieder gesehen, wie schnell wir da doch in Sorge sind, dass wir eine Virusinfektion haben, die eben auch über Blut übertragen werden kann und gegebenenfalls zu schwierigen Resultaten führt. Also, von daher ist es auch unabhängig von der Lebensqualität immer wirklich wesentlich, dass wir Transfusionen soweit vermeiden wie irgendwie möglich, um hier ein Infektionsrisiko auszuschließen, genauso natürlich auch, um ein allergisches Risiko und bei den Erythrozytenkonzentraten die eingangs erwähnte Eisenüberladung zu minimieren, die bei längerfristigem Bestehen wirklich auch organotoxisch sein kann. Inwieweit wir da eine Verbesserung erreichen können, das ist natürlich ein Punkt, den wir mit 16 Wochen nicht abgreifen können. Das waren einfach noch einmal die Punkte, was die Transfusionsabhängigkeit angeht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Pharmazeutischer Unternehmer, bitte zum Abschlusswort. – Herr Hohmann.

Herr Hohmann (Sobi): Vielen Dank, Herr Professor Hecken. Ich versuche, mich kurz zu halten.

Meine Damen und Herren, zunächst möchte ich mich bei allen für die Fragen und die lebendige Diskussion bedanken. Mein Dank gilt auch den klinischen Experten, die heute

meines Erachtens einen wichtigen Kontext zu den hier aufgeworfenen Fragen liefern konnten und ein klares Bild der aktuellen Therapiesituation der Patienten gezeichnet haben.

Die Diskussion hat ebenfalls gezeigt, an welchen Punkten die Therapie der PNH mit C5-Inhibitoren aktuell an ihre Grenzen stößt und welche Relevanz eine neue Therapieoption in der Versorgungsrealität der PNH hat. Ebenso haben wir gehört, dass das Studiendesign der PEGASUS-Studie geeignet ist, die Therapiesituation und die langfristigen Effekte der Pegcetacoplan-Therapie gegenüber der C5-Inhibition zu bewerten, auch bezogen auf die Lebensqualität.

Zusammenfassend: Mit Pegcetacoplan steht den vortherapierten anämischen PNH-Patienten ein hochwirksamer neuer Wirkstoff zur Verfügung, der den Einsatz von Bluttransfusionen vermeidet, die die Patienten in Bezug auf die Fatigue zurück in einen Normalbereich bringt und sie damit wieder ins Leben zurückführen kann, und das alles bei einem Sicherheitsprofil, das vergleichbar mit dem der C5-Inhibitoren ist und keine klinischen Auffälligkeiten zeigt. – Haben Sie vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Hohmann, herzlichen Dank an alle, die hier Antworten gegeben oder Fragen gestellt haben. Wir werden das in unsere Bewertung einbeziehen.

Damit ist diese Anhörung beendet. Herzlichen Dank und einen schönen Tag an die, die uns jetzt verlassen.

Schluss der Anhörung: 12:11 Uhr