

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

Vom 22. November 2024

## Inhalt

<b>A.</b>	<b>Tragende Gründe und Beschluss .....</b>	<b>3</b>
1.	Rechtsgrundlage .....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung .....	4
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	15
4.	Verfahrensablauf .....	15
5.	Beschluss .....	17
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	26
<b>B.</b>	<b>Bewertungsverfahren .....</b>	<b>27</b>
1.	Bewertungsgrundlagen .....	27
2.	Bewertungsentscheidung.....	27
2.1	Nutzenbewertung .....	27
<b>C.</b>	<b>Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....</b>	<b>28</b>
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	29
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung .....	33
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen .....	34
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	34
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens .....	35

5.1	Stellungnahme der Swedish Orphan Biovitrum GmbH.....	35
5.2	Stellungnahme DGHO .....	85
5.3	Stellungnahme der Roche Pharma AG .....	104
5.4	Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH .....	109
5.5	Stellungnahme des vfa .....	117
5.6	Stellungnahme der Alexion Pharma Germany GmbH .....	121
D.	Anlagen .....	127
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung .....	127
2.	Nachgereichte Unterlagen nach der mündlichen Anhörung von Swedish Orphan Biovitrum GmbH .....	137

## **A. Tragende Gründe und Beschluss**

### **1. Rechtsgrundlage**

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen aller erstattungsfähigen Arzneimittel 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 30 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 Umsatzschwelle gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt. 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**

Der Wirkstoff Pegcetacoplan (Aspaveli) wurde am 1. April 2022 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Steuer (Lauer-Steuer) gelistet.

Am 6. Mai 2024 hat Pegcetacoplan die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nummer 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, Satz 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 31. Mai 2024, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Pegcetacoplan mit dem neuen Anwendungsgebiet „Behandlung von erwachsenen Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die eine hämolytische Anämie haben und keine vorherige Therapie mit einem Komplementinhibitor erhalten haben“ eingereicht.

Es wurde bereits eine Nutzenbewertung nach § 35 a SGB V für Pegcetacoplan durchgeführt im Anwendungsgebiet: „Erwachsene mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie, die nach Behandlung mit einem C5-Inhibitor für mindestens 3 Monate nach wie vor anämisch sind“ und diesbezüglich eine Änderung der Anlage XII mit Beschluss vom 15. September 2022 vorgenommen (Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pegcetacoplan (Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie, vorbehandelte Patienten)). Dieses Anwendungsgebiet ist von der vorliegenden Nutzenbewertung nicht umfasst. Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf jene Indikationen, die durch die Zulassung des neuen Anwendungsgebietes neu hinzugekommen sind.

Pegcetacoplan zur Behandlung der paroxysmalen nächtlichen Hämoglobinurie 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 2. September 2024 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://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 G24-13) 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 Methoden<sup>1</sup> 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 als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die eine hämolytische Anämie haben.

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

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

### **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 pivotalen, abgeschlossenen, multizentrischen, randomisierten, kontrollierten, offenen Phase III-Studie PRINCE vorgelegt.

Die Studie wurde von August 2019 bis Juni 2021 in 22 Studienzentren und 8 Ländern (Hong Kong, Malaysia, Philippinen, Singapur, Thailand, Kolumbien, Mexiko, Peru) durchgeführt.

Eingeschlossen wurden Erwachsene mit PNH und einer hämolytischen Anämie, die keine Behandlung mit einem Komplement-Inhibitor innerhalb von drei Monaten vor dem Screening erhalten haben. 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 53 Patientinnen und Patienten wurden stratifiziert nach Anzahl der Transfusionen innerhalb der letzten 12 Monate vor dem Screening ( $\leq 4$ ;  $> 4$ ) und im Verhältnis 2:1 auf die beiden Studienarme Pegcetacoplan und Standard of Care (Transfusionen, Kortikosteroide, Supplementierung) randomisiert.

Die Studie umfasste eine 4-wöchige Screeningperiode, eine 26-wöchige randomisiert kontrollierte Behandlungsperiode (RCP) und ein 8-wöchiges Follow-Up (oder eine Open-Label-Extensionsphase (bis zu 4 Jahre)).

Neben dem primären Studienendpunkten Stabilisierung des Hb-Werts und Veränderung des LDH-Werts von Baseline zu Woche 26 wurden Daten zur Symptomatik, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und unerwünschten Ereignissen erhoben.

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Im Dossier legt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse des finalen Datenschnittes vom 5. August 2021 vor, der für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen wird.

#### *Zu den Unsicherheiten der Studie PRINCE*

Hinsichtlich der Studie PRINCE bestehen relevante Unsicherheiten und Limitationen im Studiendesign und bei der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Bereits ab dem ersten Behandlungstag konnten Patientinnen und Patienten des Komparator-Arms bei Eintreten gewisser Kriterien frühzeitig die Therapie mit Pegcetacoplan erhalten (Crossover). Dies führte dazu, dass eine vergleichende Beobachtung der vollständig randomisierten Studienpopulation nur für ca. 4 Wochen möglich war. Die mediane Zeit bis zum Crossover zur Behandlung mit Pegcetacoplan betrug 10,2 Wochen. Ferner handelt es sich bei der PNH um eine chronische Erkrankung und eine Behandlung mit Pegcetacoplan wird laut der Fachinformation lebenslang empfohlen. Wie bereits in anderen Beschlüssen im Anwendungsgebiet der PNH vom G-BA dargelegt, wird hier regelhaft eine vergleichende Studiendauer von mindestens 24 Wochen als erforderlich angesehen. Diesbezüglich werden die vorliegenden Ergebnisse aufgrund des frühzeitigen Crossovers als nicht hinreichend aussagekräftig betrachtet.

Die vorliegenden Daten der Studie PRINCE sind daher nicht bewertbar und somit nicht geeignet das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren.

#### Mortalität

Das Gesamtüberleben wurde in der Studie PRINCE nicht als ein eigenständiger Endpunkt erhoben. Todesfälle wurden im Rahmen der Erhebung unerwünschter Ereignisse erfasst.

In der Studie trat in beiden Behandlungsarmen jeweils ein Todesfall auf.

Die Ergebnisse zur Endpunktkategorie Mortalität sind gleichwohl aufgrund der eingangs dargelegten Unsicherheiten der Studie PRINCE nicht bewertbar und somit nicht geeignet, das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren.

#### Morbidität

##### *Stabilisierung des Hb-Werts bis Woche 26 und Veränderung des LDH-Werts in Woche 26*

Die Endpunkte *Stabilisierung des Hb-Werts und Veränderung des LDH-Werts* waren die co-primären Endpunkte der Studie PRINCE.

Die Endpunkte stellen Laborparameter ohne direkten Symptombefund dar und sind nicht per se patientenrelevant. Da es sich um die co-primären Endpunkte handelt, werden sie ergänzend dargestellt.

##### *Transfusionsfreiheit*

Der Endpunkt Transfusionsfreiheit beschreibt den Anteil der Patientinnen und Patienten, die während der 26-wöchigen Behandlungsperiode keine Transfusionen (Vollblut, Erythrozytenkonzentrate oder andere Bluttransfusionen) erhielten. In den vorgelegten Auswertungen wurden Studienteilnehmende, sofern keine Transfusion vor dem Studienabbruch auftrat, als transfusionsfrei gewertet.

Viele Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet benötigen regelmäßig Transfusionen. Eine langfristige bzw. nachhaltige Vermeidung von Transfusionen (Transfusionsfreiheit bzw. langfristige Transfusionsvermeidung) 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.

Es bestehen Unsicherheiten zu möglichen Unterschieden in der Verabreichungspraxis von Transfusionen, da keine Angaben entnommen werden können, welche Symptome bei der Studie PRINCE als Transfusionskriterium galten und ob diese Symptome prädefiniert waren.

Die Ergebnisse zur Transfusionsfreiheit sind gleichwohl aufgrund der eingangs dargelegten Unsicherheiten der Studie PRINCE nicht bewertbar und somit nicht geeignet, das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren. Der Endpunkt wird aufgrund von Limitationen bei der Operationalisierung und Validität nur ergänzend dargestellt.

#### *Fatigue (FACIT-Fatigue)*

In der Studie PRINCE wurde die Fatigue mit dem Fragebogen FACIT-Fatigue und dem *EORTC QLQ-C30* erhoben.

Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier zum FACIT-Fatigue Auswertungen sowohl als kontinuierlich skalierte Variable als auch in Form von Ereigniszeitanalysen vor. Für die Nutzenbewertung wurde die Ereigniszeitanalyse der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung berücksichtigt. Der FACIT-Fatigue erfasst neben der Ausprägung der Fatigue-Symptomatik auch den Einfluss dieser Symptomatik auf die Funktionalität im Alltag sowie bei sozialen Aktivitäten.

Die Ergebnisse zum FACIT-Fatigue sind gleichwohl aufgrund der eingangs dargelegten Unsicherheiten der Studie PRINCE nicht bewertbar und somit nicht geeignet, das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren.

#### *Symptomatik (EORTC QLQ-C30)*

Die Symptomatik wurde in der Studie PRINCE mit Hilfe der Symptomskalen des Fragebogens EORTC-QLQ-C30 erfasst.

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.

Die Ergebnisse zur Symptomatik sind gleichwohl aufgrund der eingangs dargelegten Unsicherheiten der Studie PRINCE nicht bewertbar und somit nicht geeignet, das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren.

### Lebensqualität

#### *EORTC QLQ-C30*

Für die Studie PRINCE liegen Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand der Funktionsskalen und der Skala zum globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 vor.

Der pharmazeutische Unternehmer legt Auswertungen für die Zeit bis zur Verbesserung und Verschlechterung vor. Für die vorliegende Bewertung wird die Ereigniszeitanalyse für „Zeit bis zur ersten Verschlechterung“ ohne Zensurierung nach einem Crossover vor dem Hintergrund des hier gewählten Studiendesigns als die geeignete Analyse angesehen. Dies ist u. a. dadurch begründet, dass für relevante PRO ggf. eine Verschlechterung vor einem Behandlungswechsel auftritt und mögliche Verbesserungen der Symptomatik bzw. Lebensqualität nach einem Crossover keinen Einfluss auf die Analyse haben. Daneben wurden in den Ereigniszeitanalysen „Zeit bis zur ersten Verschlechterung“ mehr Personen länger beobachtet als bei den Analysen „Zeit bis zur ersten Verbesserung“.

#### *LASA*

In der Studie PRINCE wurden weitere Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels des Linear Analog Scale Assessment (LASA) erfasst. Aufgrund der fehlenden Validierung des Gesamtscores des LASA werden die Einzelskalen für die Nutzenbewertung herangezogen.

Die Ergebnisse zur Endpunktkategorie Lebensqualität sind gleichwohl aufgrund der eingangs dargelegten Unsicherheiten der Studie PRINCE nicht bewertbar und somit nicht geeignet, das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren.

### Nebenwirkungen

#### *Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt*

In der Studie PRINCE traten UE bei ca. 80 % der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und ca. 67 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.

#### *Schwerwiegende UE (SUE), schwere UE*

Es traten vereinzelt schwere UE und SUE in beiden Behandlungsarmen auf.

#### *Therapieabbrüche aufgrund von UE*

Therapieabbrüche aufgrund von UE traten bei keiner Patientin bzw. keinem Patienten auf.

Die Ergebnisse zur Endpunktkategorie Nebenwirkungen sind gleichwohl aufgrund der eingangs dargelegten Unsicherheiten der Studie PRINCE 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 eine hämolytische Anämie haben, liegen Ergebnisse der Studie PRINCE vor. Im Rahmen der 26-wöchigen, offenen, randomisiert kontrollierten Behandlungsperiode (RCP) der Studie wurde Pegcetacoplan mit Standard of Care (Transfusionen, Kortikosteroide, Supplementierung) verglichen.

Hinsichtlich der Studie PRINCE bestehen relevante Unsicherheiten und Limitationen im Studiendesign und bei der Übertragbarkeit der Studienergebnisse.

Bereits ab dem ersten Behandlungstag konnten Patientinnen und Patienten des Komparator-Arms bei Eintreten gewisser Kriterien frühzeitig die Therapie mit Pegcetacoplan erhalten (Crossover). Dies führte dazu, dass eine vergleichende Beobachtung der vollständig randomisierten Studienpopulation nur für ca. 4 Wochen möglich war. Die mediane Zeit bis zum Crossover zur Behandlung mit Pegcetacoplan betrug 10,2 Wochen. Ferner handelt es sich bei der PNH um eine chronische Erkrankung und eine Behandlung mit Pegcetacoplan wird laut der Fachinformation lebenslang empfohlen. Wie bereits in anderen Beschlüssen im Anwendungsgebiet der PNH vom G-BA dargelegt, wird hier regelhaft eine vergleichende Studiendauer von mindestens 24 Wochen als erforderlich angesehen. Diesbezüglich werden die vorliegenden Ergebnisse aufgrund des frühzeitigen Crossovers als nicht hinreichend aussagekräftig betrachtet.

Die vorliegenden Daten der Studie PRINCE sind daher nicht bewertbar und somit nicht geeignet das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren.

In der Gesamtbewertung der vorliegenden Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten stuft der G-BA daher das Ausmaß des Zusatznutzens von Pegcetacoplan zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit PNH, die eine hämolytische Anämie haben auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 8 i.V.m. § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 AM -NutzenV als nicht quantifizierbar ein, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.



### Aussagekraft der Nachweise

Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen der randomisierten, kontrollierten und offenen Phase III-Studie PRINCE.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als hoch eingeschätzt.

Hinsichtlich des in der Studie eingesetzten Komparators (Standard of Care: Transfusionen, Kortikosteroide, Supplementierung) bestehen Limitationen. So führen die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens aus, dass der eingesetzte Komparator nicht den aktuellen deutschen Versorgungsstandard abbildet und Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungskontext mit C5-Inhibitoren behandelt werden. Ferner, beschreibt die EMA im EPAR, dass der gewählte Komparator im Hinblick auf Wirksamkeit und Sicherheit nicht optimal ist, da die Zielpopulation Zugang zu C5-Inhibitoren hat.

Für die Studie PRINCE wurden Patientinnen und Patienten überwiegend in Südostasien rekrutiert. Studien zeigen, dass Unterschiede in den Charakteristika von asiatischen und nicht-asiatischen Patientinnen und Patienten mit PNH sowie Hinweise zu einer möglicherweise unterschiedlichen Pathogenese bezüglich Hämolyse und deren Begleitkomplikationen vorliegen<sup>2</sup>. Vor diesem Hintergrund liegen Unsicherheiten bezüglich der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext vor.

In der Gesamtschau resultiert aus den genannten Unsicherheiten hinsichtlich der Aussagekraft der Nachweise ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen.

#### **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 als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die eine hämolytische Anämie haben.“

Für die Bewertung legt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der offenen, randomisierten, kontrollierten Studie PRINCE vor. Im Rahmen der 26-wöchigen Behandlungsperiode wurde Pegcetacoplan mit Standard of Care (Transfusionen, Kortikosteroide, Supplementierung) verglichen.

Bei der Studie PRINCE bestehen relevante Unsicherheiten und Limitationen hinsichtlich des Studiendesigns und bei der Übertragbarkeit der Studienergebnisse.

Bei der PNH handelt es sich um eine chronische Erkrankung. Das frühzeitige Crossover führte dazu, dass eine vergleichende Beobachtung nur für ca. 4 Wochen möglich war. Die mediane Zeit bis zum Crossover zur Behandlung mit Pegcetacoplan betrug 10,2 Wochen. Wie bereits in anderen Beschlüssen im Anwendungsgebiet der PNH vom G-BA festgestellt, wird hier regelmäßig eine vergleichende Studiendauer von mindestens 24 Wochen als erforderlich angesehen. Diesbezüglich werden die vorliegenden Ergebnisse aufgrund des frühzeitigen Crossovers als nicht hinreichend aussagekräftig betrachtet.

Die vorliegenden Daten der Studie PRINCE sind daher nicht bewertbar und somit nicht geeignet das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren.

<sup>2</sup> Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Wirkstoff: Pegcetacoplan; Neues Anwendungsgebiet: Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie, nicht vorbehandelte Patienten; G-BA, Datum der Veröffentlichung: 2. September 2024

Im Ergebnis wird für Pegcetacoplan ein nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Bei der Aussagekraft der Nachweise bestehen Limitationen hinsichtlich des Komparators, da dieser nicht den aktuellen deutschen Versorgungsstandard abbildet. Dies wurde im Rahmen des vorliegenden Stellungnahmeverfahrens und im EPAR und ausgeführt.

## **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. Insgesamt ist die Spanne jedoch als unsicher zu bewerten. Hinsichtlich der unteren Grenze sind die Angaben in den Routinedatenanalyse nicht überprüfbar und die Operationalisierung des Patientenanteils über die in der Routinedatenanalyse herangezogenen ICD-10-GM-Codes sind unsicher. Bei der oberen Grenze liegen Unsicherheiten vor, da die Anämie nur ein Teil der HDA-Definition in der Analyse des PNH-Registers ist und unterschiedliche Hämoglobin-Schwellenwerte im PNH-Register und der Zulassungsstudie APL2-308 vorlagen.

## **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: 23. Juli 2024):

[https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/aspaveli-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/aspaveli-epar-product-information_de.pdf)

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

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

## **2.4 Therapiekosten**

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. November 2024).

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.

Behandlungsdauer:

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					

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Pegcetacoplan	8 INF	30 635,47 €	2,00 €	1 749,00 €	28 884,47 €
Abkürzungen: INF = Infusionslösung					

Stand Lauer-Taxe: 1. November 2024

### 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 entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen entstehen, 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.

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

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

#### Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für

freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

### Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerfO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination

angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

### Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

### Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

### Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

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

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

### **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 31. Mai 2024 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Pegcetacoplan beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 2. September 2024 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. September 2024.

Die mündliche Anhörung fand am 7. Oktober 2024 statt.

Ein Amendment zur Nutzenbewertung mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten wurde am 29. Oktober 2024 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 12. November 2024 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 22. November 2024 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

## Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	27. August 2024	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	17. September 2024	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	7. Oktober 2024	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	15. Oktober 2024 5. November 2024	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	12. November 2024	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	22. November 2024	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 22. November 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken



## **5. 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 (neues Anwendungsgebiet: Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie, nicht vorbehandelte Patienten)**

Vom 22. November 2024

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 22. November 2024 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 15. August 2024 (BAnz AT 06.11.2024 B4) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

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



## **Pegcetacoplan**

Beschluss vom: 22. November 2024  
In Kraft getreten am: 22. November 2024  
BAnz AT 27.12.2024 B3

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

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

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

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

## **1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise**

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

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

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

### **Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Pegcetacoplan :**

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

## Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>1</sup>

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

### Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

B. Endpunktkategorie	C. Effektrichtung/ D. Verzerrungspotential	E. Zusammenfassung
F. Mortalität	G. n. b.	Die Daten sind nicht bewertbar.
H. Morbidität	I. n. b.	J. Die Daten sind nicht bewertbar.
K. Gesundheitsbezogene Lebensqualität	L. n. b.	M. Die Daten sind nicht bewertbar.
N. Nebenwirkungen	O. n. b.	P. Die Daten sind nicht bewertbar.
Q. Erläuterungen: R. ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit S. ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit T. ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit U. ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit V. ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied W. ∅: Es liegen keine Daten vor. X. n. b.: nicht bewertbar		

Studie PRINCE:

Studiendesign - offene RCT der Phase III [Crossover Studie]

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

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

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

## Mortalität

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

## Morbidität

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

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

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

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

### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

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

### Nebenwirkungen (Sicherheitspopulation)

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

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

Verwendete Abkürzungen:

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

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

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

ca. 100 - 425 Patientinnen und Patienten

## **3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Aspaveli (Wirkstoff: Pegcetacoplan ) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 23. Juli 2024):

[https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/aspaveli-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/aspaveli-epar-product-information_de.pdf)

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

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

#### 4. Therapiekosten

##### Jahrestherapiekosten:

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

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

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

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

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

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

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

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

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



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

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 22. November 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken



**6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger**

BAnz AT 27.12.2024 B3

<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtlicher-teil?0&year=2024&edition=BAnz+AT+27.12.2024>

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

Pegcetacoplan zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die eine hämolytische Anämie haben, 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 31. Mai 2024 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 2. September 2024 auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) zur Stellungnahme veröffentlicht. Vom G-BA wurde mit Datum vom 29. Oktober 2024 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

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pegcetacoplan (Neues Anwendungsgebiet: Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie, nicht v



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

### Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pegcetacoplan (Neues Anwendungsgebiet: Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie, nicht 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:** 01.06.2024
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 02.09.2024
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 23.09.2024
- **Beschlussfassung:** Ende November 2024
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

## Bemerkungen

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

## Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2024-06-01-D-1045)

### Modul 1

(PDF 514,79 kB)

### Modul 2

(PDF 505,13 kB)

### Modul 3

(PDF 2,63 MB)

### Modul 4

(PDF 11,60 MB)

### Anhang zu Modul 4

(PDF 3,09 MB)

## Zweckmäßige Vergleichstherapie

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1092/>

02.09.2024 - Seite 1 von 4

## **Nutzenbewertung**

Die Nutzenbewertung wurde am 02.09.2024 veröffentlicht:

### **Nutzenbewertung G-BA**

(PDF 1,50 MB)

### **Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen IQWiG**

(PDF 316,71 kB)

### **Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungnahmeverfahren**

(PDF 244,01 kB)

## **Stellungnahmen**

### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 23.09.2024
  - Mündliche Anhörung: 07.10.2024
- Bitte melden Sie sich bis zum 30.09.2024 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 37,34 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 Ärztesellschaften 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 **23.09.2024** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich ([nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Pegcetacoplan - 2024-06-01-D-1045*). 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 07.10.2024 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 30.09.2024 unter [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto: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: Ende November 2024). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

### Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pegcetacoplan (Neues Anwendungsgebiet: Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie, nicht v  
**Zugehörige Verfahren**

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

Verfahren vom 01.04.2022 (Verfahren abgeschlossen)

Letzte Änderungen | als RSS-Feed ([Tipps zur Nutzung](#))



## 2. Ablauf der mündlichen Anhörung



### Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 7. Oktober 2024 um 12:02 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

#### Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>1</sup>**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit<sup>1</sup> des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich<sup>1</sup> zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

<sup>1</sup>Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

### 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Swedish Orphan Biovitrum GmbH	23.09.2024
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)	06.09.2024
Roche Pharma AG	13.09.2024
Novartis Pharma GmbH	20.09.2024
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	23.09.2024
Alexion Pharma Germany GmbH	23.09.2024

### 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						
Hr. Dr. Flach	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Dr. Kiewning	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. Dr. Mechelke	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Utzmann	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)						
Hr. Prof. Röth	Nein	Ja	ja	Nein	Nein	Nein
Hr. Prof. Schubert	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Roche Pharma AG						
Fr. Dr. Luig	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Schmidt	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Novartis Pharma GmbH						
Fr. Dr. Howe	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Hr. Dr. Melzer	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Hr. Dr. Rasch	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Alexion Pharma Germany GmbH						
Fr. Dr. Wacker	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Bindig	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja

## 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	23. September 2024
Stellungnahme zu	Gemeinsamer Bundesausschuss, Berlin 2024 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 (Aspaveli®) Neues Anwendungsgebiet: Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie, nicht vorbehandelte Patienten Datum der Veröffentlichung: 02. September 2024
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 Sozialgesetzbuch (SGB) V zum Wirkstoff Pegcetacoplan (Aspaveli®) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die zuvor nicht mit einem Komplementinhibitor behandelt wurden [1, 2].</p> <p>Pegcetacoplan (Aspaveli®) ist ein in Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (<i>Orphan Drug</i>, OD) nach der Verordnung der Europäischen Gemeinschaft (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlamentes und des Rates der Europäischen Union (EU). Die <i>OD-Designation</i> wurde am 22.05.2017 durch die Europäische Kommission erteilt und im Rahmen der Zulassungserweiterung am 06.05.2024 bestätigt [3-5]. Der medizinische Nutzen und der medizinische Zusatznutzen von Pegcetacoplan (Aspaveli®) gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 Halbsatz 1 SGB V durch die Zulassung aufgrund des OD-Status des Arzneimittels als belegt [6]. Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens im vorliegenden Anwendungsgebiet, der Behandlung von erwachsenen Patienten mit PNH die zuvor nicht mit einem Komplementinhibitor behandelt wurden, ist gemäß § 35a SGB V im Verhältnis zur Vergleichstherapie der pivotalen PRINCE-Studie zu bewerten.</p> <p>Bei der PRINCE-Studie handelt es sich um eine randomisierte (2:1), multi-zentrische, zweiarmige, offene, kontrollierte Phase III-Studie mit dem Ziel, die Wirksamkeit und Sicherheit von Pegcetacoplan im Vergleich zu einer Kontrolle aus supportiven Therapiemaßnahmen (<i>Standard of Care</i> (SoC) ohne Komplementinhibitoren) bei erwachsenen PNH-Patienten,</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>die für mindestens drei Monate vor Studieneinschluss keine Vortherapie mit einem Komplementinhibitor erhalten haben, zu untersuchen.</p> <p>Die Studie setzt sich aus einer bis zu 4-wöchigen <i>Screening-Phase</i>, gefolgt von einer 26-wöchigen Behandlungsphase (<i>randomized controlled phase, RCP</i>) und einer 8-wöchigen <i>Safety Follow-Up-Phase</i> zusammen (maximale Gesamtstudiendauer von 38 Wochen). Patienten, die die Studienbehandlung zu Woche 26 (Visite 15) der <i>RCP</i> abgeschlossen haben, wurde alternativ zur <i>Safety Follow-Up-Phase</i> die Teilnahme an der <i>Open-Label-Extension</i> (OLE)-Studie (APL2-307, NCT03531255) zur Fortsetzung der Behandlung mit Pegcetacoplan angeboten. Sofern sich Patienten gegen die Teilnahme an der <i>OLE-Studie</i> entschieden, erfolgte während der <i>Safety Follow-Up-Phase</i> zu den Wochen 28, 30 und 34 eine Sicherheitsbewertung. Alle Patienten, welche die Woche 26 (Visite 15) der <i>RCP</i> abschlossen, sind in die <i>OLE-Studie</i> (APL2-307) übergegangen. Aufgrund der Coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19)-Pandemie verzögerte sich die Aufnahme in die <i>OLE-Studie</i>. Es wurde eine <i>post-RCP</i> eingefügt, in der die Patienten weiterhin die ihnen zugewiesenen Behandlung (Pegcetacoplan oder SoC) erhielten [7, 8].</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 [9, 10]. 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 [11]. 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</p>	

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>reduzieren, wodurch die Lebensqualität der Patienten gesteigert werden kann.</p> <p>Für therapienaive PNH-Patienten stehen, neben den Komplement(C)5-Inhibitoren Eculizumab oder Ravulizumab mit supportiven Therapiemaßnahmen, gemäß der aktuellen Onkopedia Leitlinie Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) (im Folgenden DGHO-Leitlinie; Stand: Juni 2023) keine medikamentösen Therapiealternativen zur Verfügung. Allerdings leidet ein großer Anteil der PNH-Patienten trotz Therapie mit einem C5-Inhibitor weiterhin sowohl unter extravasalen als auch unter residuellen intravasalen Hämolysen [12-15]. Für bis zu 36 % der Patienten besteht auch unter der Therapie mit C5-Inhibitoren weiterhin ein Bedarf an zusätzlichen Transfusionen [11-14, 16-19]. Lediglich 15 % der Patienten erreichen ein vollständiges Therapieansprechen (definiert als transfusionsfrei und nicht anämisch innerhalb der letzten sechs Monate) unter einer Behandlung mit einem C5-Inhibitor [20]. Dies verdeutlicht die Notwendigkeit alternativer medikamentöser Therapieoptionen in der Primärtherapie der PNH [21]. Für vorbehandelte PNH-Patienten konnte bereits im Rahmen der PEGASUS-Studie die bessere Wirksamkeit von Pegcetacoplan im Vergleich zu dem C5-Inhibitor Eculizumab gezeigt werden. So reduzierte Pegcetacoplan die Notwendigkeit von Transfusionen (Transfusionsfreiheit bei mehr als 85,4 % der Patienten) und führte zu einer Verbesserung in Bezug auf die Normalisierung des Hämoglobin (Hb)-Wertes, die Verringerung der Anzahl von Durchbruchhämolysen sowie in Bezug auf die Verbesserung der, für die Patienten stark belastende, Fatigue [22]. Neben der signifikanten Reduktion der Krankheitslast und der erheblichen Verbesserung der</p>	

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Lebensqualität konnte in der PEGASUS-Studie auch ein gut kontrollierbares Sicherheitsprofil von Pegcetacoplan ähnlich dem des C5-Inhibitors Eculizumab bei der Behandlung vorbehandelter PNH-Patienten gezeigt werden [23].</p> <p>In der PRINCE-Studie konnte nun belegt werden, dass unter der Behandlung mit Pegcetacoplan im Vergleich zu SoC erheblich mehr PNH-Patienten eine Transfusionsfreiheit über die 26-wöchige RCP erreichten (91,4 % vs. 5,6 %). Auch Patienten, die innerhalb der RCP vom Kontrollarm auf die Behandlung mit Pegcetacoplan wechselten (<i>Escape</i>-Patienten), benötigten nach der Umstellung auf Pegcetacoplan signifikant weniger Transfusionen (63,6 % der <i>Escape</i>-Patienten benötigten keine Transfusion bis zum Behandlungsende; siehe Modul 4 B). Weiterhin reduzierte Pegcetacoplan das Hämolyserisiko der Patienten durch eine rasche Stabilisierung und Normalisierung des Hb-Wertes, des Laktatdehydrogenase (LDH)-Wertes sowie der Retikulozytenzahl innerhalb der 26-wöchigen RCP. Bei Patienten im Kontrollarm war keine Stabilisierung oder Normalisierung der Werte gegeben [24].</p> <p>Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass unter der Behandlung mit Pegcetacoplan gegenüber SoC eine drastische und klinisch relevante Verringerung der Symptomatik insbesondere der Fatigue, gemessen anhand des <i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy</i> (FACIT)-Fatigue-Scores, bereits im Median nach 4,57 Wochen, eintritt (60,0 % bei Pegcetacoplan). Im Kontrollarm erreichten lediglich 16 % der Patienten eine Verbesserung der Fatigue und zudem trat dieser Effekt im Median erst nach 26,29 Wochen ein. Dies spricht für die Behandlung mit Pegcetacoplan und hat eine Reduktion der Krankheitslast der Patienten als Folge, die mit einer Steigerung ihrer Lebensqualität einhergeht.</p>	

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das Nebenwirkungsprofil von Pegcetacoplan ist im Gesamtbild mit dem von SoC vergleichbar und weist somit ein gut verträgliches Sicherheitsprofil auf.</p> <p>Insgesamt ist Pegcetacoplan rasch wirksam (Tabelle 1, Tabelle 2 und Tabelle 5) und sein hoher Wirkungsgrad bleibt zusätzlich zum tolerablen Sicherheitsprofil über den gesamten Behandlungszeitraum von 26 Wochen erhalten [24, 25].</p> <p>Durch die Etablierung von Pegcetacoplan – dem ersten und bisher einzigen zugelassenen C3-Inhibitor zur Behandlung der PNH – ist für den deutschen Versorgungskontext eine relevante Verbesserung der Therapielandschaft für erwachsene Patienten mit PNH, die nicht mit einem Komplementinhibitor vorbehandelt sind und die eine hämolytische Anämie haben, zu erwarten. Die Behandlungslücke, welche durch die Therapie mit einem C5-Inhibitor in der Primärtherapie der PNH verbleibt, kann damit geschlossen werden. Pegcetacoplan bringt daher für die betroffenen Patienten einen beträchtlichen Zusatznutzen mit sich.</p> <p>In seiner Nutzenbewertung spricht der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) für nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit PNH, die eine hämolytische Anämie haben, in der Gesamtschau positive Effekte von Pegcetacoplan gegenüber SoC für Endpunkte der Nutzendimension Morbidität (erhoben anhand der FACIT-Fatigue- und <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire-C30</i> (EORTC QLQ-C30-) Fragebögen) und für Endpunkte der Nutzendimension gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben anhand des EORTC QLQ-C30 sowie des <i>Linear Analogue Self-Assessment</i> (LASA) aus.</p>	



Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Darüber hinaus stellt der G-BA eine Gleichwertigkeit von Pegcetacoplan mit SoC in Bezug auf die Mortalität fest. Hinsichtlich schwerer unerwünschter Ereignisse (UE), schwerwiegender UE (SUE) und UE, die zum Therapieabbruch führen, stellt der G-BA keine Bewertbarkeit fest.</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 folgenden, vom G-BA genannten Kritikpunkte ein:</p> <p>Aspekte zum Studiendesign</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Bias durch <i>Crossover</i></li><li>• Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext</li><li>• Ungleichverteilung zwischen den Behandlungsarmen</li></ul> <p>Patientenrelevanz von ausgewählten Endpunkten</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Transfusionsfreiheit</li></ul>	

## 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)
<p>S 30 Z. 11</p> <p>S. 31 Z. 35 ff</p> <p>S. 49 Z. 26 ff</p> <p>S. 49 Z. 40 ff</p>	<p><b>Aspekte zum Studiendesign</b></p> <p><b><u>Bias durch Crossover</u></b></p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Zitat aus der Nutzenbewertung des G-BA:</p> <p><i>„Aufgrund der hohen Anzahl an Crossover (Escape) zu Pegcetacoplan wird der „Treatment Policy Approach“, auch wenn für die Nutzenbewertung präferiert, hier als nicht erfüllt angesehen, da Patientinnen und Patienten im Kontrollarm nicht frei in der Wahl einer nachfolgenden PNH-Behandlung waren.</i></p> <p><i>Unter Berücksichtigung der beschriebenen Limitationen beider Ansätze werden für die vorliegende Nutzenbewertung die kontinuierlichen Analysen lediglich bis Woche 4 (Zeitpunkt vor dem ersten Crossover (Escape)) als unverzerrt angesehen. Der Beobachtungszeitraum wird jedoch vor dem Hintergrund einer chronischen Erkrankung als nicht ausreichend angesehen.“</i></p> <p>[...]</p> <p><i>„Liegen keine konstanten Ereignisraten vor, ist die EAIR abhängig von der Beobachtungszeit. Diese unterscheidet sich durch das Crossover (Escape) deutlich zwischen beiden Gruppen. Die Voraussetzungen für eine Berücksichtigung der Inzidenzdichten zum Vergleich der beiden Gruppen, werden gemäß Bender und Beckmann (2019) [6] als nicht</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><i>erfüllt angesehen, daher wird auf die zusätzliche Darstellung der EAIR neben den Inzidenzen / relativen Häufigkeiten verzichtet.“</i></p> <p>[...]</p> <p><i>„Grundsätzlich wird das Studiendesign der Studie PRINCE, mit einem Crossover (Escape) ab dem ersten Tag der Studienmedikation, kritisch bewertet. Die Effekte von Pegcetacoplan gegenüber SoC werden nur für einen sehr kurzen Zeitraum vergleichend erhoben (ca. 4 Wochen). Ab diesem Zeitpunkt erhielten innerhalb von 4 Wochen &gt; 50 % der Studienteilnehmenden des SoC-Arms die Intervention.“</i></p> <p>[...]</p> <p><i>„Insgesamt ist die Aussagekraft der Daten der RCP aufgrund des Fehlens einer aktiven Kontrolle und dem daraus resultierenden frühen und häufigen Crossover (Escape) für die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens eingeschränkt.“</i></p> <p><b>Position der Swedish Orphan Biovitrum GmbH</b></p> <p>Der G-BA kommt in der Nutzenbewertung von Pegcetacoplan (Aspaveli®) zu dem Schluss, dass das Studiendesign der PRINCE-Studie aufgrund der Möglichkeit des Crossover (Escape) insgesamt kritisch zu betrachten ist. Zudem sieht der G-BA die Daten des „While on Treatment Approach“ sowie auch den in Nutzenbewertungen regelhaft bevorzugten Analyseansatzes des „Treatment Policy Approach“ aufgrund des vorliegenden Studiendesigns als hochverzerrt an.</p>	<p><i>Zu den Unsicherheiten der Studie PRINCE</i></p> <p>Hinsichtlich der Studie PRINCE bestehen relevante Unsicherheiten und Limitationen im Studiendesign und bei der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.</p> <p>Bereits ab dem ersten Behandlungstag konnten Patientinnen und Patienten des Komparator-Arms bei Eintreten gewisser Kriterien frühzeitig die Therapie mit Pegcetacoplan erhalten (Crossover). Dies</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 PRINCE-Studie ist eine randomisierte (2:1), multizentrische, zweiarmlige, offene, kontrollierte Phase III-Studie mit dem Ziel, die Wirksamkeit und Sicherheit von Pegcetacoplan im Vergleich zu einer Kontrolle aus supportiven Therapiemaßnahmen (SoC ohne Komplementinhibitoren) bei erwachsenen, nicht vorbehandelten PNH-Patienten zu untersuchen. Patienten des Kontrollarms hatten die Möglichkeit frühzeitig auf den Pegcetacoplan-Arm zu wechseln (<i>Escape</i>), wenn deren Hb-Wert um <math>\geq 2</math> g/dl unter ihren Baseline-Wert absank oder beim Auftreten eines thrombotischen Ereignisses als Folge der PNH. Die grundlegende Notwendigkeit des gewählten <i>Crossover-Designs</i> ist durch ethische Aspekte begründet. Bei den in die Studie eingeschlossenen Patienten handelt es sich um nicht vorbehandelte symptomatische PNH-Patienten mit einem hohen therapeutischen Bedarf. Patienten, die initial in den Kontrollarm randomisiert wurden und deren Therapiebedürftigkeit aufgrund einer nicht adäquaten und wirksamen Therapie im Verlauf der Studie anstieg, sollte mit dem <i>Escape</i> die Möglichkeit auf eine wirksame und gut verträgliche Therapie gegeben werden. Nach dem Wechsel in den Pegcetacoplan-Arm zeigte sich unter der Behandlung mit Pegcetacoplan eine rasche Verbesserung hinsichtlich patientenrelevanter und klinisch relevanter Endpunkte, wodurch die PNH-Symptomatik und der damit assoziierte Leidensdruck der Patienten verbessert werden konnte. Bereits in Woche 4 nach dem <i>Escape</i> lag der mittlere Hb-Wert der Patienten bei <math>10,85 (\pm 2,49)</math> g/dl, was einer mittleren</p>	<p>führte dazu, dass eine vergleichende Beobachtung der vollständig randomisierten Studienpopulation nur für ca. 4 Wochen möglich war. Die mediane Zeit bis zum Crossover zur Behandlung mit Pegcetacoplan betrug 10,2 Wochen. Ferner handelt es sich bei der PNH um eine chronische Erkrankung und eine Behandlung mit Pegcetacoplan wird laut der Fachinformation lebenslang empfohlen. Wie bereits in anderen Beschlüssen im Anwendungsgebiet der PNH vom G-BA dargelegt, wird hier regelhaft eine vergleichende Studiendauer von mindestens 24 Wochen als erforderlich angesehen. Diesbezüglich werden die vorliegenden Ergebnisse aufgrund des frühzeitigen Crossovers als nicht hinreichend aussagekräftig betrachtet.</p> <p>Die vorliegenden Daten der Studie PRINCE sind daher nicht bewertbar und somit nicht geeignet das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren.</p> <p><i>Stabilisierung des Hb-Werts bis Woche 26 und Veränderung des LDH-Werts in Woche 26</i></p> <p>Die Endpunkte <i>Stabilisierung des Hb-Werts und Veränderung des LDH-Werts</i> waren die co-primären Endpunkte der Studie PRINCE.</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>Veränderung des Hb-Wertes von 2,79 (<math>\pm</math> 1,01) g/dl zu Baseline entspricht. In Woche 6 nach Escape lag der Hb-Wert bei 10,98 (<math>\pm</math> 2,75) g/dl, mit einer mittleren Veränderung des Hb-Wertes von 3,13 (<math>\pm</math> 1,10) g/dl zu Baseline (Modul 4 Anhang 4-G Tabelle 13) [24].</p> <p>Diese Werte der Patienten nach Escape zeigen eine mit dem Pegcetacoplan-Arm zu Woche 26 der RCP vergleichbare Verbesserung. Besonders auffällig ist hier zudem die unmittelbare Verbesserung bereits zu Woche 4 unter Behandlung mit Pegcetacoplan. Dieser positive Effekt blieb bis zum Studienende erhalten (3,15 (<math>\pm</math> 0,37) g/dl) (Modul 4 Tabelle 4-19, S.131) [24]. Diese Ergebnisse verdeutlichen die schnelle und anhaltende Wirksamkeit von Pegcetacoplan bei erwachsenen Patienten mit PNH, die hämolytisch anämisch sind.</p> <p>Der G-BA sieht den „Treatment Policy Approach“ aufgrund des hohen Anteils an Escape-Patienten als nicht erfüllt an. Die Swedish Orphan Biovitrum GmbH stimmt zu, dass der „Treatment Policy Approach“ aufgrund der deutlichen Verzerrung der Effektunterschiede zwischen den Behandlungsarmen im Hinblick auf das Studiendesign als nicht adäquat zu erachten ist. Zudem steht eine spontane Verbesserung der PNH-Symptomatik, wie sie für Patienten nach Wechsel vom Kontrollarm auf den Pegcetacoplan-Arm zu erwarten ist, nicht in Einklang mit der Versorgungsrealität. So ist bei Patienten durch die Fortsetzung der SoC (ohne Komplementinhibitoren) nicht von einer Verbesserung, sondern</p>	<p>Die Endpunkte stellen Laborparameter ohne direkten Symptombefund dar und sind nicht per se patientenrelevant. Da es sich um die co-primären Endpunkte handelt, werden sie 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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>eher von einer Verschlechterung bzw. maximal einer Stabilisierung ihrer PNH-Symptomatik auszugehen.</p> <p>Bei einem „<i>Treatment Policy Approach</i>“ müssten zudem alle <i>Escape</i>-Patienten grundsätzlich im Rahmen des Kontrollarms in die Analyse einfließen. Dies führt dazu, dass kein Vergleich zwischen einer Pegcetaoplan- und SoC-Behandlung erfolgen würde, sondern vielmehr ein Vergleich von Pegcetacoplan mit einem späteren Start von Pegcetacoplan. Diese Art der Auswertung entspricht nicht der Versorgungsrealität und auch nicht der Fragestellung der vorliegenden randomisierten kontrollierten Studie (<i>randomized controlled trial</i> (RCT)), die die Wirksamkeit und Sicherheit von Pegcetacoplan im Vergleich zu einer Kontrolle aus supportiven Therapiemaßnahmen (SoC ohne Komplementinhibitoren) bei erwachsenen, nicht vorbehandelten PNH-Patienten untersucht.</p> <p>Aufgrund des vorliegenden Studiendesigns und den genannten Aspekten sieht die Swedish Orphan Biovitrum GmbH den im Dossier dargestellten Analyseansatz des „<i>While on Treatment Approach</i>“ als adäquaten Analyseansatz für die Ergebnisdarstellung an. Für diesen Analyseansatz wird das Auftreten eines der folgenden im statistischen Analyseplan (SAP) präspezifizierten Ereignisse nicht berücksichtigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nach Erhalt einer Transfusion,</li> <li>• nach <i>Escape</i> vom Kontrollarm auf den Pegcetacoplan-Arm,</li> <li>• nach Abbruch der Studienmedikation,</li> </ul>	

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)																
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nach Abbruch der Studie,</li> <li>• nach <i>Lost-to-Follow-Up</i>.</li> </ul> <p>Infolgedessen, erfolgt ein direkter Vergleich der Pegcetacoplan-Behandlung gegenüber der Vergleichstherapie.</p> <p>Bei der Darstellung der unzensierten Daten mittels des „<i>Treatment Policy Approach</i>“ kommt es, wie bereits vom G-BA angemerkt zu einer Verzerrung der Effekte aufgrund des hohen Anteils an <i>Escape</i>-Patienten. Eine Verzerrung, welche für Effektivitätseindpunkte primär zuungunsten von Pegcetacoplan zu bewerten ist. Für die vorliegende Nutzenbewertung sieht der G-BA jedoch lediglich die kontinuierlichen Analysen bis Woche 4 als unverzerrt an. Bezugnehmend auf diese Aussage des G-BA stellt die Swedish Orphan Biovitrum GmbH nachfolgend Analysen zu klinisch- und patientenrelevanten Endpunkten zu Woche 4 der <i>RCP</i> dar (siehe Tabelle 1 und Tabelle 2).</p> <p>Tabelle 1: Analysen zu Hb- bzw. LDH-Wert-assozierten Endpunkten zu Woche 4</p> <table border="1" data-bbox="293 1142 1169 1342"> <thead> <tr> <th rowspan="2">PRINCE (APL2-308)</th> <th rowspan="2">Patienten mit Ereignis n/N (%)<sup>a</sup> [95 %-KI]</th> <th colspan="4">Peg vs. SoC</th> </tr> <tr> <th>OR [95 %-KI]<sup>b</sup></th> <th>RR [95 %-KI]<sup>b</sup></th> <th>RD [95 %-KI]<sup>b</sup></th> <th>p-Wert<sup>b</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="6"><b>Hb-Wert-assozierte Endpunkte</b></td> </tr> </tbody> </table>	PRINCE (APL2-308)	Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup> [95 %-KI]	Peg vs. SoC				OR [95 %-KI] <sup>b</sup>	RR [95 %-KI] <sup>b</sup>	RD [95 %-KI] <sup>b</sup>	p-Wert <sup>b</sup>	<b>Hb-Wert-assozierte Endpunkte</b>						
PRINCE (APL2-308)	Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup> [95 %-KI]			Peg vs. SoC														
		OR [95 %-KI] <sup>b</sup>	RR [95 %-KI] <sup>b</sup>	RD [95 %-KI] <sup>b</sup>	p-Wert <sup>b</sup>													
<b>Hb-Wert-assozierte Endpunkte</b>																		

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="6" data-bbox="293 469 1169 507"><i>Stabilisierung des Hb-Wertes</i></td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 507 414 592">Peg</td> <td data-bbox="414 507 584 592">33/35 (94,3) [80,8; 99,3]</td> <td data-bbox="584 507 734 676">33,00 [4,96; 339,90]</td> <td data-bbox="734 507 884 676">2,83 [1,63; 7,65]</td> <td data-bbox="884 507 1034 676">61,0 [35,2; 81,2]</td> <td data-bbox="1034 507 1169 676" rowspan="2"><b>&lt;0,0001</b></td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 592 414 676">SoC</td> <td data-bbox="414 592 584 676">6/18 (33,3) [13,3; 59,0]</td> <td colspan="4"></td> </tr> <tr> <td colspan="6" data-bbox="293 676 1169 724"><i>Hb-Ansprechen</i></td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 724 414 809">Peg</td> <td data-bbox="414 724 584 809">28/35 (80,0) [63,1; 91,6]</td> <td data-bbox="584 724 734 893">68,00 [7,41; 2937,90]</td> <td data-bbox="734 724 884 893">14,40 [2,88; 466,11]</td> <td data-bbox="884 724 1034 893">74,4 [50,4; 88,2]</td> <td data-bbox="1034 724 1169 893" rowspan="2"><b>&lt;0,0001</b></td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 809 414 893">SoC</td> <td data-bbox="414 809 584 893">1/18 (5,6) [0,1; 27,3]</td> <td colspan="4"></td> </tr> <tr> <td colspan="6" data-bbox="293 941 1169 989"><i>Hb-Wert-Normalisierung</i></td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 989 414 1074">Peg</td> <td data-bbox="414 989 584 1074">8/35 (22,9) [10,4; 40,1]</td> <td data-bbox="584 989 734 1158">NE [NE; NE]</td> <td data-bbox="734 989 884 1158">NE [NE; NE]</td> <td data-bbox="884 989 1034 1158">22,9 [0,2; 40,2]</td> <td data-bbox="1034 989 1169 1158" rowspan="2"><b>0,0403</b></td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 1074 414 1158">SoC</td> <td data-bbox="414 1074 584 1158">0/18 (0,0) [NE; NE]</td> <td colspan="4"></td> </tr> <tr> <td colspan="6" data-bbox="293 1158 1169 1206"><b>LDH-Wert-assozierte Endpunkte</b></td> </tr> <tr> <td colspan="6" data-bbox="293 1206 1169 1254"><i>LDH-Wert-Normalisierung</i></td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 1254 414 1342">Peg</td> <td data-bbox="414 1254 584 1342">31/35 (88,6) [73,3; 96,8]</td> <td data-bbox="584 1254 734 1342">NE [NE; NE]</td> <td data-bbox="734 1254 884 1342">NE [NE; NE]</td> <td data-bbox="884 1254 1034 1342">88,6 [70,1; 96,8]</td> <td data-bbox="1034 1254 1169 1342"><b>&lt;0,0001</b></td> </tr> </table>	<i>Stabilisierung des Hb-Wertes</i>						Peg	33/35 (94,3) [80,8; 99,3]	33,00 [4,96; 339,90]	2,83 [1,63; 7,65]	61,0 [35,2; 81,2]	<b>&lt;0,0001</b>	SoC	6/18 (33,3) [13,3; 59,0]					<i>Hb-Ansprechen</i>						Peg	28/35 (80,0) [63,1; 91,6]	68,00 [7,41; 2937,90]	14,40 [2,88; 466,11]	74,4 [50,4; 88,2]	<b>&lt;0,0001</b>	SoC	1/18 (5,6) [0,1; 27,3]					<i>Hb-Wert-Normalisierung</i>						Peg	8/35 (22,9) [10,4; 40,1]	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	22,9 [0,2; 40,2]	<b>0,0403</b>	SoC	0/18 (0,0) [NE; NE]					<b>LDH-Wert-assozierte Endpunkte</b>						<i>LDH-Wert-Normalisierung</i>						Peg	31/35 (88,6) [73,3; 96,8]	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	88,6 [70,1; 96,8]	<b>&lt;0,0001</b>	
<i>Stabilisierung des Hb-Wertes</i>																																																																										
Peg	33/35 (94,3) [80,8; 99,3]	33,00 [4,96; 339,90]	2,83 [1,63; 7,65]	61,0 [35,2; 81,2]	<b>&lt;0,0001</b>																																																																					
SoC	6/18 (33,3) [13,3; 59,0]																																																																									
<i>Hb-Ansprechen</i>																																																																										
Peg	28/35 (80,0) [63,1; 91,6]	68,00 [7,41; 2937,90]	14,40 [2,88; 466,11]	74,4 [50,4; 88,2]	<b>&lt;0,0001</b>																																																																					
SoC	1/18 (5,6) [0,1; 27,3]																																																																									
<i>Hb-Wert-Normalisierung</i>																																																																										
Peg	8/35 (22,9) [10,4; 40,1]	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	22,9 [0,2; 40,2]	<b>0,0403</b>																																																																					
SoC	0/18 (0,0) [NE; NE]																																																																									
<b>LDH-Wert-assozierte Endpunkte</b>																																																																										
<i>LDH-Wert-Normalisierung</i>																																																																										
Peg	31/35 (88,6) [73,3; 96,8]	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	88,6 [70,1; 96,8]	<b>&lt;0,0001</b>																																																																					



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="286 464 1176 544"> <tr> <td data-bbox="286 464 414 544">SoC</td> <td data-bbox="414 464 584 544">0/18 (0,0) [NE; NE]</td> <td data-bbox="584 464 734 544"></td> <td data-bbox="734 464 884 544"></td> <td data-bbox="884 464 1034 544"></td> <td data-bbox="1034 464 1176 544"></td> </tr> </table> <p data-bbox="300 555 1167 708">           a: Analysepopulation: ITT-Population, unzensurierte Daten.            b: OR, RR und RD (inkl. p-Wert) berechnet mittels exaktem Fisher's Test.            Quelle: Nachberechnungsdokument zur Stellungnahme 2024 [25].            Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.         </p> <p data-bbox="300 751 1167 1374">           Bei der Analyse des Endpunktes <i>Stabilisierung des Hb-Wertes</i> zu Woche 4 zeigten sich im Pegcetacoplan-Arm 33 Ereignisse (94,3 %) und im Kontrollarm 6 Ereignisse (33,3 %). Beim Vergleich der Studienarme ergab sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Pegcetacoplan (RR = 2,83 [1,63; 7,65]; <math>p &lt; 0,0001</math>) mit Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen (Tabelle 1). Obwohl im Kontrollarm bei 6 Patienten eine Stabilisierung des Hb-Wertes festgestellt wurde, zeigt sich bei Berücksichtigung der weiteren Hb-Wert-assoziierten Endpunkte, dass die Kriterien für ein Hb-Ansprechen (Erhöhung des Hb-Wertes um <math>\geq 1</math> g/dl) nicht erfüllt wurden und die Werte weiterhin unter denen des unteren Normbereichs gesunder Erwachsener (männlich (13,6 g/dl) bzw. weiblich (12,0 g/dl)) lagen. Für Patienten im Pegcetacoplan-Arm zeigte die Analyse des Endpunktes <i>Hb-Ansprechen</i> bereits zu Woche 4 28 Ereignisse (80,0 %). Im Kontrollarm war es ein Ereignis (5,6 %). Beim Vergleich der Studienarme ergab sich für das RR ein signifikanter Unterschied zugunsten von Pegcetacoplan (RR = 14,40 [2,88; 466,11]; <math>p &lt; 0,0001</math>) mit Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen. Die Analyse des         </p>	SoC	0/18 (0,0) [NE; NE]					
SoC	0/18 (0,0) [NE; NE]							

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>Endpunkts <i>Hb-Wert-Normalisierung</i> ergab, dass 8 Patienten (22,9 %) des Pegcetacoplan-Arms bereits innerhalb der ersten 4 Wochen unter Behandlung mit Pegcetacoplan Hb-Werte erreichten, die sich im Normbereich befanden und kein Patient des Kontrollarms (Tabelle 1).</p> <p>Die Analyse des LDH-Wert-assozierten Endpunktes spiegelt ein zu den Ergebnissen der Hb-Wert-assozierten Endpunkte ähnliches Ergebnis wider. Demnach erfuhren ebenfalls bereits zu Woche 4 über 88 % der Patienten im Pegcetacoplan-Arm (31 Patienten) eine Normalisierung des LDH-Wertes (Normbereich: 113 bis 226 U/l). Im Kontrollarm hingegen war dies bei keinem der Patienten zu beobachten. Auch hier ergab sich ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Pegcetacoplan (<math>p &lt; 0,0001</math>) (Tabelle 1).</p> <p>Tabelle 2: Analysen zur Veränderung des Hb- bzw. LDH-Wertes und der Retikulozytenzahl von Baseline zu Woche 4</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">PRINCE (APL2-308)</th> <th rowspan="2">Intervention</th> <th rowspan="2">n<sup>a</sup>/N<sup>b</sup> (%)</th> <th rowspan="2">MW (SD)<sup>c</sup></th> <th rowspan="2">Veränderung zu Baseline LS-Mean (SE)<sup>c</sup> [95 %-KI]<sup>d</sup></th> <th colspan="2">Peg vs. SoC</th> </tr> <tr> <th>ΔLS-Mean (SE)<sup>c</sup> [95 %-KI]; p-Wert<sup>d</sup></th> <th>Hedges 'g (SE) [95 %-KI]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="7" style="text-align: center;"><i>Veränderung des Hb-Wertes</i></td> </tr> </tbody> </table>	PRINCE (APL2-308)	Intervention	n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup> (%)	MW (SD) <sup>c</sup>	Veränderung zu Baseline LS-Mean (SE) <sup>c</sup> [95 %-KI] <sup>d</sup>	Peg vs. SoC		ΔLS-Mean (SE) <sup>c</sup> [95 %-KI]; p-Wert <sup>d</sup>	Hedges 'g (SE) [95 %-KI]	<i>Veränderung des Hb-Wertes</i>							
PRINCE (APL2-308)	Intervention						n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup> (%)	MW (SD) <sup>c</sup>	Veränderung zu Baseline LS-Mean (SE) <sup>c</sup> [95 %-KI] <sup>d</sup>	Peg vs. SoC								
		ΔLS-Mean (SE) <sup>c</sup> [95 %-KI]; p-Wert <sup>d</sup>	Hedges 'g (SE) [95 %-KI]															
<i>Veränderung des Hb-Wertes</i>																		

Baseline	Peg	35/35 (100,0)	9,39 (1,40)	/	/	/
	SoC	18/18 (100,0)	8,68 (0,77)	/		
Woche 4	Peg	33/35 (94,3)	11,72 (1,85)	2,33 (0,26) [1,81; 2,86]	3,14 (0,46) [2,22; 4,06] <b>&lt;0,0001</b>	1,78 (0,36) [1,16; 2,57]
	SoC	17/18 (94,4)	8,07 (1,45)	-0,81 (0,37) [-1,55; - 0,07]		
<i>Veränderung des LDH-Wertes</i>						
Baseline	Peg	35/35 (100,0)	2.150,95 (909,42)	/	/	/
	SoC	18/18 (100,0)	1.945,94 (1.003,73 )	/		
Woche 4	Peg	33/35 (94,3)	150,37 (45,72)	-1972,35 (98,77) [-2.171,16; -1.773,55]	-1.862,88 (170,48) [-2.206,04; - 1.519,72] <b>&lt;0,0001</b>	-2,39 (0,40) [-3,28; -1,72]
	SoC	17/18 (94,4)	1.979,32 (1.139,30 )	-109,47 (137,44) [-386,13; 167,18]		
<i>Veränderung der Retikulozytenzahl</i>						
Baseline	Peg	35/35 (100,0)	230,10 (80,98)	/	/	/

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)	
		SoC	18/18 (100,0)	180,28 (109,05)	/			
	Woche 4	Peg	29/35 (82,9)	67,24 (30,22)	-151,90 (10,77) [-173,68; - 130,13]	-140,82 (19,17) [-179,60; - 102,04]	-2,05 (0,41) [-2,97; - 1,36]	
		SoC	14/18 (77,8)	193,57 (123,45)	-11,09 (15,60) [-42,64; 20,47]	<b>&lt; 0,0001</b>		
	<p>a: Anzahl an auswertbaren Patienten für die ANCOVA.            b: Analysepopulation: ITT-Population, unzensurierte Daten.            c: Angabe der Werte für den Hb in der Einheit g/dl, für die LDH in der Einheit U/l und für die Retikulozyten in der Einheit Zellen/<math>\mu</math>l            d: Analyse basiert auf einer ANCOVA. Das Modell enthält feste kategoriale Effekte für die Behandlungsgruppe und Stratifizierungsvariablen (basierend auf der Anzahl an Transfusionen innerhalb der letzten 12 Monate vor dem Screening (&lt; 4; <math>\geq</math> 4)), sowie als Kovariate den Wert zu Baseline.            Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [26].            Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>							
	<p>Gemäß der DGHO-Leitlinie wird das Therapieansprechen bei PNH-Patienten anhand der Anzahl notwendiger Transfusionen in Verbindung mit den folgenden Blutparametern bestimmt: Hb-Wert, LDH-Wert, Retikulozytenzahl [9].</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>Bei der Analyse des Endpunktes <i>Veränderung des Hb-Wertes</i> von Baseline zu Woche 4 für die unzensierten Daten unter Annahme des „<i>Treatment Policy Approach</i>“ zeigte sich eine Veränderung von 2,33 g/dl (<math>\pm 0,26</math> g/dl) im Pegcetacoplan-Arm und von 0,81 g/dl (<math>\pm 0,37</math> g/dl) im Kontrollarm. Unter Pegcetacoplan kam es im Vergleich zum Kontrollarm zu einer statistisch signifikanten und klinisch relevanten Erhöhung des Hb-Wertes (<math>\Delta</math>LS-Mean = 3,14 g/dl [2,22; 4,06]; <math>p &lt; 0,0001</math>; Hedges'g = 1,78 [1,16; 2,57] (Tabelle 2). Die mittlere Hb-Konzentration lag unter der Behandlung mit Pegcetacoplan zu Woche 4 somit annähernd an der unteren Normgrenze für männliche (13,6 g/dl) bzw. weibliche (12,0 g/dl) Erwachsene.</p> <p>Bei der Analyse des Endpunktes <i>Veränderung des LDH-Wertes</i> von Baseline zu Woche 4 für die unzensierten Daten zeigte sich eine Veränderung von -1.972,35 U/l (<math>\pm 98,77</math> U/l) im Pegcetacoplan-Arm und von -109,47 U/l (<math>\pm 137,44</math> U/l) im Kontrollarm. Unter Pegcetacoplan kam es im Vergleich zur SoC zu einer statistisch signifikanten und klinisch relevanten Verbesserung des LDH-Wertes (<math>\Delta</math>LS-Mean = -1.862,88 [-2.206,04; -1.519,72]; <math>p &lt; 0,0001</math>; Hedges'g = -2,39 [-3,28; -1,72] (Tabelle 2). Aufgrund der drastischen Abnahme des LDH-Wertes bei Patienten im Pegcetacoplan-Arm bereits zu Woche 4, lag die mittlere LDH-Konzentration von 150,37 U/l (<math>\pm 45,72</math> U/l) demnach schon innerhalb des Normbereiches. Im Kontrollarm befand sich der mittlere LDH-Wert</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>zu Woche 4 mit 1.979,32 U/l (<math>\pm 1.139,30</math> U/l) nahezu unverändert oberhalb des Normbereichs.</p> <p>Die Analyse des Endpunktes der <i>Veränderung der Retikulozytenzahl</i> von Baseline zu Woche 4 ergab für die unzensurierten Daten im Pegcetacoplan-Arm eine Veränderung von -151,90 Zellen/<math>\mu</math>l (<math>\pm 10,77</math> Zellen/<math>\mu</math>l) (Tabelle 2). Bei Patienten im Kontrollarm konnte eine Veränderung von -11,09 Zellen/<math>\mu</math>l (<math>\pm 15,60</math> Zellen/<math>\mu</math>l) gezeigt werden. Unter Pegcetacoplan kam es im Vergleich zur SoC zu einer statistisch signifikanten und klinisch relevanten Senkung der Retikulozytenzahl (<math>\Delta</math>LS-Mean = -140,82 Zellen/<math>\mu</math>l [-179,60; -102,04]; <math>p &lt; 0,0001</math>; Hedges'g = -2,05 [-2,97; -1,36];</p> <p>Diese Ergebnisse zeigen, dass die im Dossier dargestellten positiven Effekte durch Pegcetacoplan zu Woche 26 bereits zu Woche 4 sichtbar werden und bis zum Ende der Woche 26 konstant bestehen bleiben. Diese Effekte konnten wiederum im Kontrollarm nicht beobachtet werden und spiegeln die schnelle Wirksamkeit und den unmittelbar einsetzenden, positiven Effekt von Pegcetacoplan wider.</p> <p>Weiterhin sieht der G-BA die Kriterien zur Akzeptanz der Sicherheitsanalysen mittels expositionsadjustierter Inzidenzraten (EAIR) als nicht erfüllt an und nennt als Hauptkritikpunkt mit Verweis auf die Publikation Bender und Beckmann (2019) das Fehlen konstanter Ereignisraten bzw. einer konstanten Risikofunktion. Die Swedish Orphan Biovitrum GmbH sieht den Analyseansatz mittels EAIR bei dem vorliegenden Studiendesign trotz nicht vorliegender</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>konstanter Risikofunktion aus den folgenden Gründen als adäquaten Analyseansatz an. Eine Analyse mittels relativer Risikoraten würde aufgrund des vorliegenden Studiendesigns und der damit verbundenen unterschiedlichen Beobachtungszeiten keine validen Daten für die Sicherheitsanalysen liefern. Bei einer Analyse gemäß „Treatment Policy Approach“ würden die Patienten unabhängig eines Escape (Crossover) weiterhin in die Analyse für den Kontrollarm einfließen. Entsprechend würden UE, die nach erfolgtem Escape unter Pegcetacoplan-Behandlung auftreten, in den Kontrollarm gewertet. Dies würde zu einer Verzerrung und Verdeckung von im Pegcetacoplan-Arm auftretenden Signalen führen, die fälschlicherweise der Behandlung mit SoC zugeschrieben werden. Um das Sicherheitsprofil, welches tatsächlich unter der Behandlung von Pegcetacoplan bzw. SoC auftritt, zu erfassen und gleichermaßen für die unterschiedlichen Beobachtungszeiten zu adjustieren, wurde auf die im SAP prädefinierte Methode mittels EAIR zurückgegriffen. Die Swedish Orphan Biovitrum GmbH sieht den Analyseansatz mittels EAIR unter Berücksichtigung des vorliegenden Studiendesigns daher als adäquat an.</p> <p>Unter Betrachtung der einzelnen Studienarme zeigt sich für den Pegcetacoplan-Arm, dass die aufgetretenen UE überwiegend milder Natur sind. Insgesamt zeigt sich ein mit der PEGASUS-Studie vergleichbares gut verträgliches Sicherheitsprofil.</p> <p>Die gute Wirksamkeit und Verträglichkeit von Pegcetacoplan wird auch durch die Ergebnisse einer Langzeitstudie zur Wirksamkeit 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>Sicherheit von Pegcetacoplan für PNH-Patienten über eine Dauer von 48 Wochen (APL2-307, NCT03531255) bestätigt. Pegcetacoplan führte hierbei zu einer langfristigen Verbesserung der Hämoglobin- und LDH-Konzentration bis in den Normbereich, Verringerung der Fatigue und der Transfusionsbelastung. Die Ergebnisse zur Langzeitsicherheit bestätigen zudem die Ergebnisse der PRINCE-Studie und zeigen ein gut verträgliches und kontrollierbares Sicherheitsprofil. Im Rahmen der 48-wöchigen Studie trat bei lediglich drei Patienten (n = 3 von 137; 2,2 %) ein UE, welches zum Abbruch der Studie führte, auf. Es traten keine schwerwiegenden UE auf, die in Verbindung mit einer Pegcetacoplan-Behandlung stehen und lediglich ein Todesfall war aufgrund eines plötzlichen kardialen Ereignisses zu verzeichnen, welcher jedoch nicht in Verbindung mit der Studien-medikation gebracht werden konnte. Diese Daten untermauern das gut verträgliche und kontrollierbare Sicherheitsprofil von Pegceta-coplan, welches sich bereits in der PRINCE- und PEGASUS-Studie zeigte und bestätigen die anhaltende Sicherheit einer Pegcetacoplan-Behandlung [27]. Zusätzliche Sicherheitssignale aus der mittlerweile mehrjährigen Erfahrung und etablierten Anwendung von Pegcetacoplan seit der Markteinführung im April 2022 in Deutschland sind ebenfalls nicht bekannt, sodass eine gute Verträglichkeit mit einem gut kontrollierbaren Nebenwirkungsprofil gegeben ist.</p> <p>Fazit:</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>Aus den genannten Gründen und den Ergebnissen der zusätzlich bereitgestellten Analysen ist die Swedish Orphan Biovitrum GmbH der Ansicht, dass das Studiendesign besonders aus ethischer Sicht gerechtfertigt ist. Im Rahmen der PRINCE-Studie zeigt Pegcetacoplan eine schnelle Wirksamkeit mit einer anhaltenden Verbesserung patientenrelevanter und klinisch relevanter Wirksamkeitsendpunkte bis in den Normbereich bei gleichzeitig guter Verträglichkeit und kontrollierbarem Sicherheitsprofil bei nicht vorbehandelten PNH-Patienten. Dieser starke positive Effekt von Pegcetacoplan wird durch den <i>Crossover</i> zwar messbar gemindert, jedoch zeigen besonders die Patienten, die aufgrund der sich akut verschlechternden Symptomatik in den Pegcetacoplan-Arm wechselten, einen bedeutsamen und raschen Therapieerfolg unter Pegcetacoplan. Die im Dossier vorgelegten Analysen bilden aus Sicht der Swedish Orphan Biovitrum GmbH bei dem zugrundeliegenden Studiendesign der PRINCE-Studie einen adäquaten Analyseansatz und verdeutlichen, dass eine Behandlung mit Pegcetacoplan zu einer signifikant verbesserten Krankheitskontrolle und einer Verbesserung der Lebensqualität bei einem gut kontrollierbaren Sicherheitsprofil führt.</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>S. 47 Z. 21 ff</p> <p>S.47 Z. 31 ff</p> <p>S. 49 Z. 31 ff</p>	<p><b><u>Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext</u></b></p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Zitat aus der Nutzenbewertung des G-BA:</p> <p><i>„An der Studie war kein Studienzentrum aus Deutschland oder der EU beteiligt. Die Studie wurde in Südostasien und Mittel- bzw. Südamerika durchgeführt. ... Von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext kann nicht ausgegangen werden.“</i></p> <p><i>„In der Studie PRINCE erhielten die Patientinnen und Patienten im Kontrollarm keine aktive Behandlung, sondern SoC bestehend aus jeglicher Behandlung mit Ausnahme von Komplementinhibitoren, die in Deutschland allerdings im Anwendungsgebiet zugelassen sind. Für symptomatische Personen wird eine Behandlung mit den zugelassenen C5-Inhibitoren (Eculizumab oder Ravulizumab) empfohlen [10]. Der Komparator wird von der EMA als suboptimal bewertet und dürfte somit eher nicht der deutschen Versorgungspraxis entsprechen.“</i></p> <p><i>„Die randomisiert kontrollierte Untersuchung der Pegcetacoplan-Monotherapie im Vergleich zu SoC ist vor dem Hintergrund, dass die Interventionsgruppe mit Personen verglichen wurde, denen die Standardtherapie (C5-Inhibitoren) nicht erlaubt war, nur sehr eingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.“</i></p> <p><b>Position der Swedish Orphan Biovitrum GmbH</b></p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer hat zur Nutzenbewertung Daten der pivotalen, abgeschlossenen, multizentrischen, randomisierten, kontrollierten, offenen Phase III-Studie PRINCE vorgelegt.</p> <p>Die Studie wurde von August 2019 bis Juni 2021 in 22 Studienzentren und 8 Ländern (Hong Kong, Malaysia, Philippinen, Singapur, Thailand, Kolumbien, Mexiko, Peru) durchgeführt.</p> <p>Eingeschlossen wurden Erwachsene mit PNH und einer hämolytischen Anämie, die keine Behandlung mit einem Komplement-Inhibitor innerhalb von drei Monaten vor dem Screening erhalten haben. 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.</p> <p>Die 53 Patientinnen und Patienten wurden stratifiziert nach Anzahl der Transfusionen innerhalb der letzten 12 Monate vor dem Screening (<math>\leq 4</math>; <math>&gt; 4</math>) und im Verhältnis 2:1 auf die beiden Studienarme Pegcetacoplan und Standard of Care (Transfusionen, Kortikosteroide, Supplementierung) randomisiert.</p> <p>Die Studie umfasste eine 4-wöchige Screeningperiode, eine 26-wöchige randomisiert kontrollierte Behandlungsperiode (RCP) und ein 8-wöchiges Follow-Up (oder eine Open-Label-Extensionsphase (bis zu 4 Jahre)).</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>Der G-BA kritisiert in der Nutzenbewertung, dass die Studienpopulation der PRINCE-Studie bzw. die in der Studie definierte Standardtherapie nicht adäquat den deutschen Versorgungskontext abbilden, da keine deutschen bzw. europäischen Studienzentren an der Studie beteiligt waren und die in der Studie verabreichte Standardtherapie eine Behandlung mit den in Deutschland zugelassenen Komplementinhibitoren ausschloss.</p> <p>Pegcetacoplan ermöglicht als erster und bisher einziger zielgerichteter C3-Inhibitor eine breitere Kontrolle der Hämolyse (sowohl intra- als auch extravasal) bei PNH-Patienten, indem er die Komplementkaskade proximal beeinflusst.</p> <p>Die C5-Inhibitoren Eculizumab und Ravulizumab hingegen beeinflussen aufgrund ihres Wirkmechanismus nur die intravasale Hämolyse, wohingegen die extravasale Hämolyse unbehandelt bleibt. Somit kommt es bei einem großen Teil der Patienten, trotz klinischer Besserung unter C5-Inhibitor-Behandlung, zu einem unbefriedigenden Therapieergebnis mit persistierender, chronischer Anämie [16]. Bis zu 36 % der Patienten sind unter C5-Inhibitorbehandlung weiterhin auf Transfusionen angewiesen, bis zu 16 % der PNH-Patienten benötigen innerhalb von zwölf Monaten drei oder mehr Transfusionen, etwa 78 % der Patienten leiden auch unter Behandlung mit einem C5-Inhibitor an Fatigue [12, 16, 17, 28]. Diese anhaltende Symptomatik stellt eine schwerwiegende Belastung für den Patienten dar und verdeutlicht den hohen</p>	<p>Neben dem primären Studienendpunkten Stabilisierung des Hb-Werts und Veränderung des LDH-Werts von Baseline zu Woche 26 wurden Daten zur Symptomatik, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und unerwünschten Ereignissen erhoben.</p> <p>Im Dossier legt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse des finalen Datenschnittes vom 5. August 2021 vor, der für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen wird.</p> <p><i>Zu den Unsicherheiten der Studie PRINCE</i></p> <p>Hinsichtlich der Studie PRINCE bestehen relevante Unsicherheiten und Limitationen im Studiendesign und bei der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.</p> <p>Bereits ab dem ersten Behandlungstag konnten Patientinnen und Patienten des Komparator-Arms bei Eintreten gewisser Kriterien frühzeitig die Therapie mit Pegcetacoplan erhalten (Crossover). Dies führte dazu, dass eine vergleichende Beobachtung der vollständig randomisierten Studienpopulation nur für ca. 4 Wochen möglich war. Die mediane Zeit bis zum Crossover zur Behandlung mit Pegcetacoplan betrug 10,2 Wochen. Ferner handelt es sich bei der PNH um eine chronische Erkrankung und eine Behandlung mit Pegcetacoplan wird laut der Fachinformation lebenslang empfohlen. Wie bereits in anderen Beschlüssen im Anwendungsgebiet der PNH vom G-BA dargelegt, wird hier regelhaft eine vergleichende Studiendauer von mindestens 24 Wochen als erforderlich angesehen. Diesbezüglich</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>therapeutischen Bedarf und die Notwendigkeit alternativer medikamentöser Therapieoptionen in der Primärtherapie der PNH [19, 21].</p> <p>Mit der PRINCE-Studie wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Pegcetacoplan bei nicht vorbehandelten PNH-Patienten untersucht und zudem das Ziel verfolgt, therapienaiven PNH-Patienten schnellstmöglich eine adäquate Therapieoption zu Verfügung zu stellen.</p> <p>Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung und der damit verbundenen erschwerten Patientenrekrutierung war die Patientenzahl limitiert. Die Rekrutierung der Patienten erfolgte dabei vornehmlich in Ländern, in denen keine Komplementinhibitoren zur Verfügung standen, wodurch einerseits die Studienpopulation Komplementinhibitor-naiver Patienten adäquat abgebildet und andererseits den Patienten, mit einem hohen ungedeckten medizinischen Bedarf, eine wirksame Therapieoption im Rahmen der PRINCE-Studie (Kontrollarm, Möglichkeit des <i>Escape</i>) sowie der anschließenden <i>OLE-Studie</i> (APL2-307), in die alle Patienten übergangen, geboten werden konnte. Zudem erfolgt in Europa eine Therapieinitiierung sehr rasch, sodass weniger therapienaive Patienten für einen Studieneinschluss vorhanden sind und welches sich erschwerend auf eine Patientenrekrutierung für eine Studie auswirkt.</p> <p>Mit dem Ziel die Behandlungslücke, die durch die Therapie mit einem C5-Inhibitor weiterhin besteht, durch eine rasche Zulassung</p>	<p>werden die vorliegenden Ergebnisse aufgrund des frühzeitigen Crossovers als nicht hinreichend aussagekräftig betrachtet.</p> <p>Die vorliegenden Daten der Studie PRINCE sind daher nicht bewertbar und somit nicht geeignet das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren.</p> <p><u>Aussagekraft der Nachweise</u></p> <p>Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen der randomisierten, kontrollierten und offenen Phase III-Studie PRINCE.</p> <p>Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als hoch eingeschätzt.</p> <p>Hinsichtlich des in der Studie eingesetzten Komparators (Standard of Care: Transfusionen, Kortikosteroide, Supplementierung) bestehen Limitationen. So führen die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens aus, dass der eingesetzte Komparator nicht den aktuellen deutschen Versorgungsstandard abbildet und Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungskontext mit C5-Inhibitoren behandelt werden. Ferner, beschreibt die EMA im EPAR, dass der gewählte Komparator im Hinblick auf Wirksamkeit und Sicherheit nicht optimal ist, da die Zielpopulation Zugang zu C5-Inhibitoren hat.</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>von Pegcetacoplan zu schließen, wurden daher vorrangig Patienten aus Asien und Lateinamerika rekrutiert.</p> <p>Wie bereits im Dossier erörtert, zeigen sich beim Blick auf die demografischen und krankheitsbezogenen Charakteristika der Patienten der PRINCE-Studie im Vergleich zur Studie ALXN1210-PNH-301 in der gleichen Indikation vergleichbare Anteile (Tabelle 3). Die ALXN1210-PNH-301-Studie schloss einen Großteil an PNH-Patienten aus europäischen Studienzentren (u. a. auch Deutschland) ein und wurde bereits von der Europäische Arzneimittelagentur (EMA) durch die Zulassung, als auch vom G-BA in seiner Nutzenbewertung mit Beschluss von 06.02.2020 als auf den europäischen bzw. deutschen Versorgungskontext übertragbar angesehen [29-31].</p> <p>Tabelle 3: Demografische und krankheitsbezogene Charakteristika von Komplementinhibitor-naiven PNH-Patienten in den Studien PRINCE und ALXN1210-PNH-301 und von deutschen PNH-Patienten aus der InGef-Datenbank</p>	<p>Für die Studie PRINCE wurden Patientinnen und Patienten überwiegend in Südostasien rekrutiert. Studien zeigen, dass Unterschiede in den Charakteristika von asiatischen und nicht-asiatischen Patientinnen und Patienten mit PNH sowie Hinweise zu einer möglicherweise unterschiedlichen Pathogenese bezüglich Hämolyse und deren Begleitkomplikationen vorliegen<sup>1</sup>. Vor diesem Hintergrund liegen Unsicherheiten bezüglich der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext vor.</p> <p>In der Gesamtschau resultiert aus den genannten Unsicherheiten hinsichtlich der Aussagekraft der Nachweise ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen.</p>

<sup>1</sup> Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Wirkstoff: Pegcetacoplan; Neues Anwendungsgebiet: Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie, nicht vorbehandelte Patienten; G-BA, Datum der Veröffentlichung: 2. September 2024

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"> <thead> <tr> <th data-bbox="293 469 510 584">Charakteristikum</th> <th data-bbox="510 469 645 584">Statistische Maße</th> <th data-bbox="645 469 801 584">PRINCE (APL2-308) N = 53</th> <th data-bbox="801 469 958 584">ALXN1210-PNH-301 N = 246</th> <th data-bbox="958 469 1167 584">InGef N = 64</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="293 584 510 667">Geschlecht (w/m)</td> <td data-bbox="510 584 645 667">%/%</td> <td data-bbox="645 584 801 667">45,3/54,7</td> <td data-bbox="801 584 958 667">45,5/54,5</td> <td data-bbox="958 584 1167 667">40,6/59,4</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 667 510 750">Alter (Jahre)</td> <td data-bbox="510 667 645 750">Mean (SD)</td> <td data-bbox="645 667 801 750">44,5 (15,7)</td> <td data-bbox="801 667 958 750">45,5 (14,00)</td> <td data-bbox="958 667 1167 750">53,8 (19,75)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 750 510 833">Zeit seit der Diagnose (Jahre)</td> <td data-bbox="510 750 645 833">Mean</td> <td data-bbox="645 750 801 833">5,604</td> <td data-bbox="801 750 958 833">3,9<sup>a</sup></td> <td data-bbox="958 750 1167 833">-</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 833 510 992">Transfusion erhalten</td> <td data-bbox="510 833 645 992">n (%)</td> <td data-bbox="645 833 801 992">10 (18,9)<sup>b</sup></td> <td data-bbox="801 833 958 992">44 (17,9)<sup>c</sup></td> <td data-bbox="958 833 1167 992">-</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 992 510 1075">nein</td> <td data-bbox="510 992 645 1075">n (%)</td> <td data-bbox="645 992 801 1075">43 (81,1)<sup>b</sup></td> <td data-bbox="801 992 958 1075">202 (82,1)<sup>d</sup></td> <td data-bbox="958 992 1167 1075">-</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 1075 510 1158">ja</td> <td data-bbox="510 1075 645 1158"></td> <td data-bbox="645 1075 801 1158"></td> <td data-bbox="801 1075 958 1158"></td> <td data-bbox="958 1075 1167 1158"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 1158 510 1241">LDH-Wert (U/l)</td> <td data-bbox="510 1158 645 1241">Mean (SD)</td> <td data-bbox="645 1158 801 1241">2.081,32 (937,942)</td> <td data-bbox="801 1158 958 1241">1.606,4 (752,7)</td> <td data-bbox="958 1158 1167 1241">-</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 1241 510 1324">Hb-Wert (g/dl)</td> <td data-bbox="510 1241 645 1324">Mean (SD)</td> <td data-bbox="645 1241 801 1324">9,149 (1,2646)</td> <td data-bbox="801 1241 958 1324">Ravulizumab: 9,41 (14,56) Eculizumab: 9,59 (17,07)</td> <td data-bbox="958 1241 1167 1324">-</td> </tr> <tr> <td colspan="5" data-bbox="293 1324 510 1359">                     a: N = 241                      b: Bezogen auf Transfusionen innerhalb der 12 Monate vor dem Screening.                      c: Bezogen auf Transfusionen von EK/Vollblut innerhalb eines Jahres vor Studienbeginn.                 </td> </tr> </tbody> </table>	Charakteristikum	Statistische Maße	PRINCE (APL2-308) N = 53	ALXN1210-PNH-301 N = 246	InGef N = 64	Geschlecht (w/m)	%/%	45,3/54,7	45,5/54,5	40,6/59,4	Alter (Jahre)	Mean (SD)	44,5 (15,7)	45,5 (14,00)	53,8 (19,75)	Zeit seit der Diagnose (Jahre)	Mean	5,604	3,9 <sup>a</sup>	-	Transfusion erhalten	n (%)	10 (18,9) <sup>b</sup>	44 (17,9) <sup>c</sup>	-	nein	n (%)	43 (81,1) <sup>b</sup>	202 (82,1) <sup>d</sup>	-	ja					LDH-Wert (U/l)	Mean (SD)	2.081,32 (937,942)	1.606,4 (752,7)	-	Hb-Wert (g/dl)	Mean (SD)	9,149 (1,2646)	Ravulizumab: 9,41 (14,56) Eculizumab: 9,59 (17,07)	-	a: N = 241 b: Bezogen auf Transfusionen innerhalb der 12 Monate vor dem Screening. c: Bezogen auf Transfusionen von EK/Vollblut innerhalb eines Jahres vor Studienbeginn.					
Charakteristikum	Statistische Maße	PRINCE (APL2-308) N = 53	ALXN1210-PNH-301 N = 246	InGef N = 64																																																
Geschlecht (w/m)	%/%	45,3/54,7	45,5/54,5	40,6/59,4																																																
Alter (Jahre)	Mean (SD)	44,5 (15,7)	45,5 (14,00)	53,8 (19,75)																																																
Zeit seit der Diagnose (Jahre)	Mean	5,604	3,9 <sup>a</sup>	-																																																
Transfusion erhalten	n (%)	10 (18,9) <sup>b</sup>	44 (17,9) <sup>c</sup>	-																																																
nein	n (%)	43 (81,1) <sup>b</sup>	202 (82,1) <sup>d</sup>	-																																																
ja																																																				
LDH-Wert (U/l)	Mean (SD)	2.081,32 (937,942)	1.606,4 (752,7)	-																																																
Hb-Wert (g/dl)	Mean (SD)	9,149 (1,2646)	Ravulizumab: 9,41 (14,56) Eculizumab: 9,59 (17,07)	-																																																
a: N = 241 b: Bezogen auf Transfusionen innerhalb der 12 Monate vor dem Screening. c: Bezogen auf Transfusionen von EK/Vollblut innerhalb eines Jahres vor Studienbeginn.																																																				

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>d: Aus der Anzahl der Patienten berechnet, die <math>\geq 1</math> Transfusion von EK/Vollblut innerhalb eines Jahres vor Studienbeginn erhalten haben. Quelle: Lee et al. 2019 [13], G-BA 2020 [29], Studienbericht 2021 [8], Swedish Orphan Biovitrum GmbH 2022 [32]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Eine Analyse von Routinedaten aus der Forschungsdatenbank des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung (InGef) aus dem Jahr 2019 zeigt zudem, dass die Alters- und Geschlechtsverteilung der Patienten der PRINCE-Studie denen von PNH-Patienten in Deutschland gleich ist. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Baseline-Charakteristika der PRINCE-Studie mit der Studie ALXN1210-PNH-301 sowie mit Routinedaten des deutschen Versorgungsmarktes vergleichbar sind und die Studienpopulation der PNH-Patienten mit hämolytischer Anämie auf den europäischen bzw. deutschen Versorgungskontext als übertragbar angesehen werden können.</p> <p>Die PEGASUS-Studie (APL2-302), auf der die Erstzulassung (13.12.2021) erwachsener Patienten mit PNH, die nach Behandlung mit einem C5-Inhibitor für mindestens drei Monate nach wie vor anämisch sind, beruht, rekrutierte die Mehrzahl der Patienten aus Europa mit 13,6 % (11/81) der Patienten aus Deutschland. Insgesamt wurden Komplementinhibitor-vorbehandelte Patienten aus der Europäischen Union (EU) und dem Vereinigten Königreich (55 %) sowie dem asiatisch-pazifischen Raum und Nordamerika (jeweils 22,5 %) eingeschlossen. Mit dieser Studie wurde eine grundsätzliche</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>Wirksamkeit von Pegcetacoplan im deutschen Versorgungskontext, auch bei schwer erkrankten bzw. Patienten mit komplizierter Krankheitskonstellation, nachgewiesen.</p> <p>Die dem vorliegenden Dossier zugrundeliegende PRINCE-Studie (APL2-308) wurde bei Patienten aus dem asiatisch-pazifischen Raum (73,6 %) und Lateinamerika (26,4 %) durchgeführt.</p> <p>Trotz der Unterschiede zwischen den geografischen Regionen, in denen die PRINCE- und PEGASUS-Studien durchgeführt wurden, waren die Ergebnisse konsistent und vergleichbar [33], was darauf hindeutet, dass sich diese Populationen im Hinblick auf die Wirksamkeit von Pegcetacoplan nicht unterscheiden. Beide Studien zeigten vergleichbare Verbesserungen bei hämatologischen Parametern und der Transfusionsfreiheit sowie ein vergleichbares Sicherheitsprofil [24, 34].</p> <p>Insgesamt sind die Wirksamkeitsergebnisse der PRINCE-Studie für die Komplementinhibitor-naive Patientenpopulation im Einklang mit denen der PEGASUS-Studie für Komplementinhibitor-vorbehandelte Patienten [33]. Der Vergleich der klinisch aussagekräftigen und relevanten Wirksamkeitseindpunkte für den Hb-Wert, Transfusionsvermeidung, LDH-Wert, Retikulozytenzahl und FACIT-Fatigue, bestätigt in allen klinischen Studien, dass Pegcetacoplan in der Lage ist, die Hämolyse in beiden PNH-Patientenpopulationen - sowohl Komplementinhibitor-naive als auch Komplementinhibitor-erfahrene Patienten, umfassend zu kontrollieren [33].</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>Weiterhin wurde durch die EMA im Rahmen des Zulassungsprozesses die Extrapolation der Daten der PRINCE-Studie über die PEGASUS-Studie sowie die Studie ALXN1210-PNH-301 auf die europäische Zielpopulation als akzeptabel angesehen. Zudem bestätigt die EMA, dass die Patientenpopulation der PRINCE-Studie die Zielpopulation therapienaiver-Patienten adäquat widerspiegelt. Die hohe Bedeutung von Pegcetacoplan für die Behandlung von PNH-Patienten spiegelt sich auch in der Erteilung und Erhaltung einer OD-Designation durch die EMA wider.</p> <p>Zusammenfassend zeigt sich, dass die Wirksamkeit von Pegcetacoplan nicht durch die Region beeinflusst ist. Die bereits von Pegcetacoplan demonstrierten signifikanten Vorteile klinisch- und patientenrelevanter Endpunkte bei der Behandlung vorbehandelter PNH-Patienten im Rahmen der PEGASUS-Studie, welche als auf den deutschen Versorgungsmarkt übertragbar zu betrachten ist, werden nun durch die Ergebnisse der PRINCE-Studie bei nicht vorbehandelten PNH-Patienten bestätigt.</p> <p>Fazit:</p> <p>Die Swedish Orphan Biovitrum GmbH sieht die Studienergebnisse der PRINCE-Studie als auf den europäischen bzw. deutschen Versorgungskontext durch die bereits im Dossier genannten sowie hier aufgeführten Argumente als übertragbar an.</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. 48 Z. 32 ff  S. 49 Z. 37	<p><b><u>Ungleichverteilung zwischen den Behandlungsarmen</u></b></p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Zitat aus der Nutzenbewertung des G-BA:</p> <p><i>„Hinsichtlich der erhobenen demographischen Faktoren lassen sich Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen beobachten (siehe Tabelle 10): Das mediane Alter lag im Pegcetacoplan-Arm bei 39 Jahren und im Kontrollarm bei 51 Jahren. Der Anteil an Frauen war etwas höher (54–56 %) und vergleichbar zwischen den Studienarmen. Deutlich mehr Personen im Kontrollarm (89 %) als im Pegcetacoplan-Arm (66 %) waren asiatischer Abstammung. Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zeigten sich demnach auch im Anteil der Personen aus Lateinamerika (34 bzw. 11 %).</i></p> <p><i>Auch hinsichtlich krankheitsspezifischer Faktoren bestehen Unterschiede zwischen den Patientinnen und Patienten der beiden Behandlungsarme. Die mediane Anzahl an Transfusionen in den letzten 12 Monaten unterschied sich zwischen dem Pegcetacoplan-Arm mit 3 und dem Kontrollarm mit 4,5 Transfusionen (Spanne: 0–16 bzw. 0–15). Im Hinblick auf die Verteilung in den Randomisierungsstrata zeigten sich Unterschiede im Anteil der Personen mit <math>\geq 4</math> Transfusionen in den letzten 12 Monaten mit 40 % im Pegcetacoplan-Arm und 56 % im Kontrollarm.“</i></p> <p>[...]</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>„Zudem sind Imbalancen in einigen Baseline-Charakteristika zwischen den Behandlungsgruppen zu beobachten, wodurch unklar ist, ob mit der Randomisierung eine ausreichende Strukturgleichheit der Behandlungsgruppen erreicht wurde.“</i></p> <p><b>Position der Swedish Orphan Biovitrum GmbH</b></p> <p>Der G-BA weist in der Nutzenbewertung auf eine Ungleichverteilung in den Behandlungssarmen hinsichtlich einiger demografischer Faktoren wie das Alter, das Geschlecht und die Abstammung hin. Krankheitsspezifische Charakteristika, die zu Baseline gemäß Aussage des G-BA nicht ganz ausgeglichen schienen, waren der Anteil der Patienten mit <math>\geq 4</math> Transfusionen in den letzten zwölf Monaten.</p> <p>In die PRINCE-Studie wurden insgesamt 53 Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 in den Pegcetacoplan-Arm (n = 35) oder den Kontrollarm (n = 18) randomisiert. Die Randomisierung erfolgte zentralisiert mit einem interaktiven Antwortsystem unter Einbezug des Stratifikationsfaktors der Anzahl an Transfusionsereignissen innerhalb der letzten zwölf Monate vor Beginn des Screenings (&lt; 4; <math>\geq 4</math>). Um einer möglichen unzureichenden Randomisierung aufgrund niedriger Fallzahlen im <i>OD-Setting</i> zu begegnen, wurden zur Berechnung der Effekte die Randomisierungsstrata in die statistischen Modelle integriert. Zusätzlich wurden im Dossier zu Pegcetacoplan für die Merkmale Alter, Geschlecht, Transfusionen (&lt; 4; <math>\geq 4</math>) und die Region (Asien/Pazifik; Lateinamerika)</p>	<p>Die Ausführungen 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>Subgruppenanalysen durchgeführt, um eine mögliche Effektmodifikation zu beurteilen (Modul 4 B Abschnitt 4.3.1.3.2) [24].</p> <p>Im Mittel waren die Patienten im Pegcetacoplan-Arm mit 42,2 Jahren etwa sieben Jahre jünger als die Patienten im Kontrollarm (49,1 Jahre) mit einem medianen Alter von 39 bzw. 51 Jahren. Davon war jeweils ein größerer Anteil der Behandlungsarme jünger als 60 Jahre (82,9 % im Pegcetacoplan-Arm und 72,2 % im Kontrollarm).</p> <p>Für die weiterführenden Analysen zur Subgruppe Alter waren die Trennpunkte &lt; 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre in den Studienunterlagen a priori definiert. Da aufgrund der geringen Stichprobengröße an über 65-Jährigen in der Studie eine Subgruppenanalyse gemäß den Anforderungen des IQWiG-Methodenpapiers 7.0 nicht hätte durchgeführt werden müssen, wurden für das Dossier <i>post-hoc</i> abweichende Trennpunkte von &lt; 60 vs. ≥ 60 Jahre definiert.</p> <p>Auch weitere Studien zur PNH demonstrierten ein Patientenkollektiv, welches der prozentualen Verteilung der PRINCE-Studie entspricht. So wurde in der PEGASUS-Studie ein prozentualer Anteil von 78,8 % Patienten im Alter von &lt; 65 Jahren ermittelt. Die Patientenpopulation der ALXN1210-PNH-301 Studie wies 87,0 % Patienten im Alter von 18-65 Jahren auf und 13 % waren älter als 65 Jahre [35]. Diese Beobachtungen decken sich mit einer im Jahr 2019 durchgeführten Analyse deutscher Versorgungsdaten, die</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>einen Anteil von 84,5 % an PNH-Patienten im Alter von 18-65 Jahren und einen Anteil von 15,5 % im Alter von &gt;65 Jahren ermittelte.</p> <p>In der PRINCE-Studie war die Verteilung der Geschlechter von geringem Ausmaß mit einem Anteil von etwa 55 % zum männlichen Geschlecht verschoben. Die Geschlechterverteilung innerhalb der Behandlungsarme war jedoch annähernd gleichverteilt. Im Pegcetacoplan-Arm waren jeweils 45,7 % weibliche bzw. 54,3 % männliche Patienten und im Kontrollarm 44,4 % weibliche bzw. 55,6 % männliche Patienten. Diese Geschlechterverteilung entspricht der ermittelten Verteilung aus dem deutschen Versorgungsalltag von PNH-Patienten. Demnach gab es laut Daten der InGef-Forschungsdatenbank im Jahr 2019 mehr prävalente Männer als Frauen (59,4 % vs. 40,6 %) (Tabelle 3). Diese Angaben werden durch die Geschlechterverteilung der Studie ALXN1210-PNH-301 (weiblich: 45,5 %, männlich: 54,5 %) (Tabelle 3), sowie eine für die ALXN1210-PNH-301 Studie durchgeführte Analyse deutscher PNH-Patienten (weiblich: 52,6 %, männlich: 47,4 %), gestützt [35].</p> <p>Aufgrund der ausschließlichen Durchführung der PRINCE-Studie in Studienzentren in Asien und Lateinamerika, ist der überwiegende Anteil an Patienten in den Behandlungsarmen aus dem Asien-Pazifik-Raum bzw. lateinamerikanischer Herkunft. Dabei waren jedoch mehr Patienten im Kontrollarm (88,9 %) aus dem Asien-Pazifik-Raum als im Pegcetacoplan-Arm (65,7 %). Patienten aus Lateinamerika machten in den Behandlungsarmen einen Anteil von 11,1 % bzw. 34,3 % aus. Auch der Einfluss der Ungleichverteilung hinsichtlich des</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>Merkmals Region wurde durch Subgruppenanalysen (Asien/Pazifik vs. Lateinamerika) geprüft. Es konnten keine Hinweise auf länderspezifische Effekte oder auf pharmakodynamische oder -kinetische Unterschiede zwischen einzelnen Bevölkerungsgruppen, die Einfluss auf die Studienergebnisse haben könnten, identifiziert werden [36].</p> <p>Hinsichtlich der krankheitsbezogenen Merkmale konnten ebenfalls Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen durch den G-BA identifiziert werden. Dabei wurde eine geringere Anzahl der medianen Anzahl an Transfusionen in den letzten zwölf Monaten im Pegcetacoplan-Arm (3 Transfusionen) gegenüber dem Kontrollarm (4,5 Transfusionen) beobachtet. Auch merkte der G-BA einen Unterschied in dem Anteil der Patienten mit <math>\geq 4</math> Transfusionen in den letzten zwölf Monaten an. Insgesamt erhielten in diesem Zeitraum 40,0 % der Patienten im Pegcetacoplan-Arm und 55,6 % der Patienten im Kontrollarm vier oder mehr Transfusionen. Für weitere, auf die Anzahl der Transfusions-bezogenen Krankheitscharakteristika, gab es jedoch keinen bedeutenden Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. In Bezug auf eine Transfusionsfreiheit (Pegcetacoplan-Arm: 17,1 % vs. Kontrollarm: 22,2 %) als auch bzgl. der Anzahl der Patienten, die mindestens eine Transfusion erhalten hatten, waren ähnliche Verteilungen zu beobachten (82,9 % im Pegcetacoplan-Arm und 77,8 % im Kontrollarm).</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 durchgeführte Subgruppenanalyse zur Transfusion diente der Erfassung der Krankheitsschwere in der Indikation PNH, die über die Anzahl an Patienten mit Transfusionen innerhalb von zwölf Monaten vor dem <i>Screening</i> (<math>&lt; 4</math>; <math>\geq 4</math>) analysiert wurde. Hierbei konnten keine signifikanten Interaktionsterme, die auf eine Modifikation des Effekts hinweisen würden, identifiziert werden. Demnach spiegelte der höhere Anteil von Patienten, die <math>\geq 4</math> Transfusionen in den letzten zwölf Monaten erhielten, keine ausgeprägtere Krankheitsschwere des Kontrollarms wider. Der Einfluss der ungleichen Verteilung ist demnach als gering anzusehen.</p> <p>Der Einfluss der Ungleichverteilung hinsichtlich der demografischen Merkmale Alter, Geschlecht und Region, sowie des krankheitsspezifischen Merkmals Anzahl der Transfusionen wurde durch Subgruppenanalysen geprüft. Für keines dieser Merkmale wurde eine Regelmäßigkeit signifikanter Interaktionsterme beobachtet, die auf eine Effektmodifikation hindeuten würden.</p> <p>Pegcetacoplan wird als <i>Orphan Drug</i> für die Behandlung einer seltenen Erkrankung gezählt. Studien zu seltenen Erkrankungen sind oftmals mit sehr geringen Patientenzahlen verbunden. Aufgrund dessen sind Imbalancen der Patienten- bzw. Krankheitscharakteristika nicht auszuschließen, da bereits minimale Abweichungen einzelner Merkmale deutliche Auswirkungen auf das Gleichgewicht der Verteilung in den Studienarmen haben können.</p> <p>Fazit:</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>Insgesamt ist der Einfluss der Ungleichverteilung über die genannten Patienten- und Krankheitscharakteristika, welcher durch Subgruppenanalysen überprüft wurde, folglich als gering einzuschätzen und es ist unwahrscheinlich, dass die Unterschiede der Strukturgleichheit einiger Charakteristika der Behandlungsarme Auswirkungen auf die Ergebnisse der Studie hatten.</p>	
<p>S. 19 Z. 37  S. 30 Z. 36</p>	<p><b>Patientenrelevanz von ausgewählten Endpunkten</b> <b><u>Transfusionsfreiheit</u></b> <b><u>Anmerkung:</u></b> Zitat aus der Nutzenbewertung des G-BA:  <i>“Den Studienunterlagen konnten keine Angaben entnommen werden, welche Symptome in der Studie PRINCE als Transfusionskriterium galten und ob diese Symptome prädefiniert waren. Die Transfusionsfreiheit wurde post hoc für den klinischen Studienbericht berichtet, da im SAP Unklarheiten bezüglich der Operationalisierung und Wertung als Non-Responder bestand. Für die Analyse der Transfusionsvermeidung werden Personen mit Studienabbruch oder Crossover (Escape) als Non-Responder gewertet. Für die Transfusionsfreiheit werden sie, sofern keine Transfusion vor dem Ereignis (Studienabbruch oder Crossover (Escape)) auftrat, als transfusionsfrei gewertet. Dies wird kritisch gesehen, da insbesondere für Personen nach einem Crossover (Escape) unklar ist, ob im weiteren Studienverlauf eine Transfusion</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 beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>erfolgte. Die Operationalisierung stellt daher nicht sicher, dass eine Transfusionsfreiheit von mindestens 26 Wochen für diese Personen erreicht wird. Für die Transfusionsvermeidung wird die Wertung von Personen mit Crossover (Escape) als Non-Responder kritisch gesehen, da unklar ist, ob diese tatsächlich eine Transfusion erhalten hatten. Zudem wurden bei der vorgelegten Operationalisierung der Transfusionsvermeidung Personen als Non-Responder („transfundiert“) gewertet, wenn sie die Kriterien zur Transfusion erfüllten, aber tatsächlich keine Transfusion erhielten. Insgesamt wird daher keine der beiden Operationalisierungen als adäquat angesehen, um die Transfusionsfreiheit abzubilden.“</i></p> <p>[...]</p> <p><i>„Angaben über die Anzahl der als Non-Responder gewerteten Personen mit Crossover (Escape) in der Analyse der Transfusionsvermeidung konnten nicht identifiziert werden. Aufgrund der stratifizierten Randomisierung werden zudem stratifizierte Analysen gewünscht.</i></p> <p><i>Eine (stratifizierte) Berechnung des Relativen Risikos (RR) für die Transfusionsfreiheit wurde nicht vorgelegt. Es wurde eine Risikodifferenz mittels stratifiziertem Cochran-Mantel-Haenszel-Test berechnet.“</i></p> <p><b>Position der Swedish Orphan Biovitrum GmbH</b></p> <p>In der PRINCE-Studie waren die Kriterien für eine Transfusion definiert als asymptotische Patienten mit einem Hb-Wert von</p>	<p><i>Transfusionsfreiheit</i></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>&lt;7 /g/dl oder symptomatische Patienten mit einem Hb-Wert von <math>\geq 7</math> g/dl bis &lt;9 g/dl eine Transfusion erhalten sollen [7]. Diese Herangehensweise entspricht den Empfehlungen der Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten, welche bei Patienten mit einem Hb-Wert <math>&gt; 7</math> g/dl eine Beurteilung des klinischen Gesamtbildes aus Laborwerten (wie dem Hb-Wert) und der individuellen klinischen Symptomatik vorsehen, um die Indikation für die Gabe von EK-Transfusionen zu stellen [9].</p> <p>In dem Zusammenhang wird in den Querschnitts-Leitlinien weiterhin darauf verwiesen, dass dabei u. a. die individuelle Anämietoleranz und individuelle Begleiterkrankungen sowie Anämie-bedingte Einschränkung der täglichen Aktivitäten und der Lebensqualität berücksichtigt werden sollten [9]. 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 PRINCE-Studie erfolgte die Gabe von Transfusionen bei symptomatischen PNH-Patienten mit einem Hb-Wert <math>\geq 7</math> g/dl bis &lt; 9 g/dl daher durch Veranlassung des Prüfarztes und nicht auf Protokollentscheidung, in Abhängigkeit des Gesamtstatus des Patienten. Trotz des offenen Studiendesigns ist dabei auch ohne protokolldefinierte Symptome zum Transfusionsbedarf nicht davon auszugehen, dass sich die Prüfarzte ohne medizinische Notwendigkeit aufgrund des klinischen Gesamtbildes des Patienten, zu nicht erforderlichen Transfusionsgaben entschließen würden.</p>	<p>Der Endpunkt Transfusionsfreiheit beschreibt den Anteil der Patientinnen und Patienten, die während der 26-wöchigen Behandlungsperiode keine Transfusionen (Vollblut, Erythrozytenkonzentrate oder andere Bluttransfusionen) erhielten. In den vorgelegten Auswertungen wurden Studienteilnehmende, sofern keine Transfusion vor dem Studienabbruch auftrat, als transfusionsfrei gewertet.</p> <p>Viele Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet benötigen regelmäßig Transfusionen. Eine langfristige bzw. nachhaltige Vermeidung von Transfusionen (Transfusionsfreiheit bzw. langfristige Transfusionsvermeidung) 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>Es bestehen Unsicherheiten zu möglichen Unterschieden in der Verabreichungspraxis von Transfusionen, da keine Angaben entnommen werden können, welche Symptome bei der Studie PRINCE als Transfusionskriterium galten und ob diese Symptome prädefiniert waren.</p> <p>Die Ergebnisse zur Transfusionsfreiheit sind gleichwohl aufgrund der eingangs dargelegten Unsicherheiten der Studie PRINCE nicht</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>Für Patienten mit chronischer Anämie und einem Hb-Wert &lt; 7 g/dl fehlen konkrete Empfehlungen in den Querschnittsleitlinien [9]. Obwohl bei chronischer Anämie langfristige Anpassungsmechanismen auftreten, die die Sauerstoffversorgung im Gewebe verbessern, wird bei akuter Anämie darauf hingewiesen, dass bei Hb-Werten &lt; 6 g/dl eine mögliche kritische Organunterversorgung nicht ausgeschlossen werden kann. In solchen Fällen wird empfohlen, den Hb-Wert auf &gt; 7 g/dl durch EK-Transfusionen oder zusätzlichen Sauerstoff anzuheben. Dieses Vorgehen wurde auch in der PRINCE-Studie bei Patienten mit PNH und einem Hb-Wert &lt; 7 g/dl angewendet, unabhängig davon, ob Anämie-bedingte Symptome vorlagen.</p> <p>Unabhängig von der medizinischen Versorgungsnotwendigkeit ist es ein bedeutsamer und erstrebenswerter Therapieerfolg, die Hämolyse bei PNH-Patienten zu reduzieren und somit den Bedarf an Erythrozytenkonzentrat-Transfusionen zu verringern. Transfusionen sind mit potenziellen Risiken verbunden, darunter eine Einschränkung der Lebensqualität und trotz aller Sicherheitsmaßnahmen besteht ein Restrisiko für den Patienten. Diese Risiken können von schwerwiegenden unerwünschten Transfusionsreaktionen bis hin zu langfristiger Eisenüberladung durch die EK-Transfusionen reichen. Die langfristige Transfusionsfreiheit wird auch vom G-BA als bedeutsamer Endpunkt in der PNH-Behandlung betrachtet.</p>	<p>bewertbar und somit nicht geeignet, das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren. Der Endpunkt wird aufgrund von Limitationen bei der Operationalisierung und Validität 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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die signifikante Steigerung der Transfusionsfreiheit während der RCP auf über 90 % bei Patienten, die mit Pegcetacoplan behandelt wurden, im Vergleich zu etwa 5,6 % im Kontrollarm, stellt somit einen bedeutenden patientenrelevanten Zusatznutzen dar. Dieser sollte trotz möglicher Limitationen im Studiendesign der PRINCE-Studie vom G-BA anerkannt werden.</p> <p>Der signifikante Vorteil in der Transfusionsfreiheit durch Pegcetacoplan während der RCP wird durch Langzeitdaten aus der <i>OLE-Studie</i> (APL2-307, NCT03531255) gestützt [27]. Aus den Daten geht hervor, dass 90 % der therapienaiven PNH-Patienten sowie 83,2 % der gesamten PNH-Patienten (vorbehandelt und nicht vorbehandelte Patienten) über eine gesamte Studiendauer von 48 Wochen keine Transfusionen unter der Behandlung von Pegcetacoplan benötigten. Diese Langzeitdaten belegen nicht nur die langfristige Effektivität, sondern auch die Wirksamkeit bei Patienten mit einem höheren Transfusionsbedarf [27].</p> <p>Tabelle 4: Analysen für die Zeit bis zur ersten Transfusion bei <i>Escape</i>-Patienten nach dem Wechsel in den Pegcetacoplan-Arm bis EOT</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)									
	<table border="1" data-bbox="288 464 1176 691"> <thead> <tr> <th data-bbox="297 470 526 614"><b>PRINCE (APL2-308)</b></th> <th data-bbox="526 470 750 539"><i>Escape</i> (N<sup>a</sup> = 11)</th> <th data-bbox="750 470 1167 502">(SoC zu Peg)</th> </tr> <tr> <th data-bbox="297 539 526 614"></th> <th data-bbox="526 539 750 614">n (%)</th> <th data-bbox="750 539 1167 614">Median [95 %-KI]<sup>c</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="297 614 526 691">Erste Transfusion</td> <td data-bbox="526 614 750 691">4 (36,4)</td> <td data-bbox="750 614 1167 691">NE [NE; NE]</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="297 691 1167 962">                     a: Analysepopulation: <i>Escape</i>-Patienten, unzensurierte Daten.                      b: Anzahl der Patienten mit Ereignissen.                      c: 95 %-KI nach Brookmeyer-Crowley. Analyse basiert auf einem stratifizierten Cox Proportional Modell. Das Modell ist stratifiziert nach Behandlungsgruppe und Stratifizierungsvariablen (basierend auf der Anzahl an Transfusionen innerhalb der letzten 12 Monate vor dem Screening (&lt; 4; ≥ 4)).                      Quelle: Nachberechnungsdokument 2023 [26].                      Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.                 </p> <p data-bbox="297 1002 1167 1311">                     Für die Analyse der Transfusionsfreiheit wurden die Patienten als transfusionsfrei bewertet, sofern keine Transfusion vor dem Ereignis (Studienabbruch oder <i>Crossover (Escape)</i>) auftrat. Insgesamt vollzogen 11 Patienten ein <i>Crossover</i> und wechselten vom Kontrollarm in den Pegcetacoplan-Arm. Davon erhielten 4 Patienten im weiteren Studienverlauf nach <i>Crossover</i> bis zum <i>End of Treatment (EOT)</i> eine Transfusion (Tabelle 4). Eine Transfusionsfreiheit von mindestens 26 Wochen wurde demnach für diese Personen nicht erreicht.                 </p>	<b>PRINCE (APL2-308)</b>	<i>Escape</i> (N <sup>a</sup> = 11)	(SoC zu Peg)		n (%)	Median [95 %-KI] <sup>c</sup>	Erste Transfusion	4 (36,4)	NE [NE; NE]	
<b>PRINCE (APL2-308)</b>	<i>Escape</i> (N <sup>a</sup> = 11)	(SoC zu Peg)									
	n (%)	Median [95 %-KI] <sup>c</sup>									
Erste Transfusion	4 (36,4)	NE [NE; NE]									

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>Um die tatsächliche Transfusionsfreiheit aller in die Studie eingeschlossenen Patienten abzubilden, wurde unter Berücksichtigung der Kriterien der Transfusionsfreiheit eine weitere Berechnung unter Einschluss der <i>Escape</i>-Patienten durchgeführt, in der lediglich der Erhalt einer Transfusion als Non-Response gewertet wurde. Der im Studienbericht verwendete und durch den G-BA präferierte statistische Test nach Cochran-Mantel-Haenszel wurde zur Berechnung nicht angewandt, da aufgrund zu niedriger Patientenzahlen, die durch die Stratifikation zustande kommen, keine adäquate Berechnung des Effektschätzers RR möglich ist. Um eine statistisch valide Berechnung durchzuführen, wurde daher ein unstratifizierter Test nach Fisher durchgeführt (Tabelle 5). Die Analyse wurde sowohl für den gesamten Studienverlauf in Woche 26 als auch für die ersten 4 Wochen durchgeführt, um den früh einsetzenden positiven Effekt von Pegcetacoplan zu untermauern.</p> <p>Tabelle 5: Analysen für die Anzahl an Patienten mit einer Transfusionsfreiheit</p> <table border="1" data-bbox="293 1114 1169 1316"> <thead> <tr> <th rowspan="2">PRINCE (APL2-308)</th> <th rowspan="2">Patienten mit Ereignis n/N (%)<sup>a</sup> [95 %-KI]</th> <th colspan="4">Peg vs. SoC</th> </tr> <tr> <th>OR [95 %-KI]<sup>b</sup></th> <th>RR [95 %-KI]<sup>b</sup></th> <th>RD [95 %-KI]<sup>b</sup></th> <th>p-Wert<sup>b</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="6">Woche 4</td> </tr> </tbody> </table>	PRINCE (APL2-308)	Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup> [95 %-KI]	Peg vs. SoC				OR [95 %-KI] <sup>b</sup>	RR [95 %-KI] <sup>b</sup>	RD [95 %-KI] <sup>b</sup>	p-Wert <sup>b</sup>	Woche 4						
PRINCE (APL2-308)	Patienten mit Ereignis n/N (%) <sup>a</sup> [95 %-KI]			Peg vs. SoC														
		OR [95 %-KI] <sup>b</sup>	RR [95 %-KI] <sup>b</sup>	RD [95 %-KI] <sup>b</sup>	p-Wert <sup>b</sup>													
Woche 4																		

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>Peg</td> <td>34/35 (97,1) [85,1; 99,9]</td> <td rowspan="2">21,64 [2,23; 1.002,60]</td> <td rowspan="2">1,59 [1,15; 2,95]</td> <td rowspan="2">36,0 [12,7; 60,7]</td> <td rowspan="2"><b>0,0013</b></td> </tr> <tr> <td>SoC</td> <td>11/18 (61,1) [35,7; 82,7]</td> </tr> </table>	Peg	34/35 (97,1) [85,1; 99,9]	21,64 [2,23; 1.002,60]	1,59 [1,15; 2,95]	36,0 [12,7; 60,7]	<b>0,0013</b>	SoC	11/18 (61,1) [35,7; 82,7]						
Peg	34/35 (97,1) [85,1; 99,9]	21,64 [2,23; 1.002,60]	1,59 [1,15; 2,95]					36,0 [12,7; 60,7]	<b>0,0013</b>						
SoC	11/18 (61,1) [35,7; 82,7]														
<b>Woche 26</b>															
	<table border="1"> <tr> <td>Peg</td> <td>32/35 (91,4) [76,9; 98,2]</td> <td rowspan="2">37,33 [6,08; 266,47]</td> <td rowspan="2">4,11 [1,98; 17,35]</td> <td rowspan="2">69,2 [41,0; 86,6]</td> <td rowspan="2"><b>&lt;0,0001</b></td> </tr> <tr> <td>SoC</td> <td>4/18 (22,2) [6,4; 47,6]</td> </tr> </table>	Peg	32/35 (91,4) [76,9; 98,2]	37,33 [6,08; 266,47]	4,11 [1,98; 17,35]	69,2 [41,0; 86,6]	<b>&lt;0,0001</b>	SoC	4/18 (22,2) [6,4; 47,6]						
Peg	32/35 (91,4) [76,9; 98,2]	37,33 [6,08; 266,47]	4,11 [1,98; 17,35]					69,2 [41,0; 86,6]	<b>&lt;0,0001</b>						
SoC	4/18 (22,2) [6,4; 47,6]														
<p>a: Analysepopulation: ITT-Population, unzensierte Daten. Ein Patient, welcher an Tag 1 der Studie ausschied, wurde als Non-Responder gewertet.                      b: OR, RR und RD (inkl. p-Wert) berechnet mittels exaktem Fisher's Test.                      Quelle: Nachberechnungsdokument zur Stellungnahme 2024 [25].                      Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>															
<p>Bei der Analyse des <i>Anteils der Patienten mit einer Transfusionsfreiheit</i> zeigten sich zu Woche 4 im Pegcetacoplan-Arm 34 Ereignisse (97,1 %) und im Kontrollarm 11 Ereignisse (61,1 %) (Tabelle 5). Beim Vergleich der Behandlungsarme ergab sich für das RR ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zugunsten von Pegcetacoplan (RR = 1,59 [1,15; 2,95]; p = 0,0013). Bei Betrachtung des <i>Anteils der Patienten mit einer Transfusionsfreiheit</i> zu Woche 26 zeigten sich im Pegcetacoplan-Arm 32 Ereignisse (91,4 %) und im Kontrollarm 4 Ereignisse (22,2 %).</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>Beim Vergleich der Behandlungsarme ergab sich für das RR ein signifikanter Unterschied zugunsten von Pegcetacoplan (RR = 4,11 [1,98; 17,35]; <math>p &lt; 0,0001</math>) (Tabelle 5).</p> <p>Diese Daten belegen den rasch einsetzenden Effekt von Pegcetacoplan, der trotz des chronischen Charakters der PNH bereits zu Woche 4 sichtbar wird. Des Weiteren wurde mit dieser Analyse gezeigt, dass der früh einsetzende Effekt von Pegcetacoplan über die 26-wöchige RCP erhalten bleibt. Lediglich drei Patienten im Pegcetacoplan-Arm wurden im Umkehrschluss als <i>Non-Responder</i> gewertet. Davon wurde eine Person aufgrund des Ausscheidens aus der Studie an Tag 1 zensiert. Die große Mehrheit der Patienten des Pegcetacoplan-Arms blieb entsprechend transfusionsfrei. Im Kontrollarm hingegen wurde die Anzahl an transfusionsfreien Patienten von Woche 4 zu Woche 26 um etwa 40 % verringert (7 Patienten erhielten demnach eindeutig eine Transfusion und gelten als <i>Non-Responder</i>).</p> <p>Die Reduzierung der Transfusionshäufigkeit unter Pegcetacoplan kann dazu beitragen, potenzielle Risiken im Zusammenhang mit Transfusionen zu minimieren und die Lebensqualität zu verbessern [10, 13, 37-42]. Darüber hinaus besteht eine direkte Verbindung zwischen der Anzahl der Transfusionen und dem Schweregrad von Symptomen wie Fatigue und Dyspnoe [43], weshalb die Vermeidung von Transfusionen eine Erleichterung dieser häufig auftretenden und belastenden Symptome bei PNH-Patienten bewirken kann.</p> <p>Fazit:</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>Im Rahmen der PRINCE-Studie erzielte die Behandlung mit Pegcetacoplan eine anhaltende Transfusionsfreiheit bei nahezu allen Patienten, einschließlich der Patienten, die im Studienverlauf auf eine Therapie mit Pegcetacoplan wechselten. Somit führte Pegcetacoplan zu einer deutlichen Minderung des Risikos potenzieller Komplikationen, welche mit der Gabe von Transfusionen einhergehen und resultierte zusätzlich, mit der Reduktion der Anzahl an Transfusion, in einer Steigerung der Lebensqualität der Patienten. Aus den genannten Gründen und den Ergebnissen der zusätzlich vorgelegten Analysen sieht die Swedish Orphan Biovitrum GmbH die Transfusionsfreiheit als validen und patientenrelevanten Endpunkt an, welcher in der Nutzenbewertung durch den G-BA Berücksichtigung finden sollte.</p>	

## Literaturverzeichnis

1. Swedish Orphan Biovitrum AB. Fachinformation Aspaveli® 1.080 mg Infusionslösung [Stand: August 2024]. 2024.
2. G-BA. 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 Neues Anwendungsgebiet: Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie, nicht vorbehandelte Patienten. Datum der Veröffentlichung: 2. September 2024. 2024.
3. EMA. European Medicines Agency. Public summary of opinion on orphan designation. EMA/272964/2017. 2017.
4. EMA. European Medicines Agency. Orphan Maintenance Assessment Report. Aspaveli (Pegcetacoplan). Treatment of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. EU/3/17/1873 Sponsor: Swedish Orphan Biovitrum AB 2024.
5. EC. European Commission. Commission Implementing Decision of 06.05.2024 amending marketing authorisation granted by Decision C(2021)9581(final) for “ASPAVELI - pegcetacoplan”, an orphan medicinal product for human use. 2024.
6. BMJV. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) - Gesetzliche Krankenversicherung - (Artikel 1 des Gesetzes v. 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477). § 35a Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen, Verordnungsermächtigung. 1988 [Zugriff: 12.09.2024]. URL: [https://www.gesetze-im-internet.de/sgb\\_5/\\_35a.html](https://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/_35a.html).
7. Apellis Pharmaceuticals, Inc. Clinical Study Protocol (Amendment 3) APL2-308: A Phase 3, Randomized, Multicenter, Open-Label, Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pegcetacoplan in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH.). 2020.
8. Apellis Pharmaceuticals, Inc. Clinical Study Report APL2-308: A Phase 3, Randomized, Multicenter, Open-Label, Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pegcetacoplan in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH). 2021.
9. DGHO. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH) - Leitlinie. 2023.
10. EC. European Commission, Directorate-General For Health And Food Safety. Summary of the 2020 Annual Reporting of Serious Adverse Reactions and Events for Blood and Blood Components (Data Collected From 01/01/2019 to 31/12/2019). 2021.
11. Schrezenmeier H, Röth A, Araten DJ, Kanakura Y, Larratt L, Shammo JM, et al. Baseline clinical characteristics and disease burdens in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH): updated analysis from the International PNH Registry. *Ann Hematol.* 2020;99:1505-1514.
12. 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.
13. 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.
14. Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood.* 2014;124(18):2804-2811.
15. 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.

16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. Debureaux PE, Kulasekararaj AG, Cacace F, Silva BGP, Calado RT, Barone F, et al. Categorizing hematological response to eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a multicenter real-life study. *Bone Marrow Transplant.* 2021;56(10):2600-2602.
21. Panse J, Sicre de Fontbrune F, Burmester P, Piggin M, Matos JE, Costantino H, et al. The burden of illness of patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria receiving C5 inhibitors in France, Germany and the United Kingdom: Patient-reported insights on symptoms and quality of life. *Eur J Haematol.* 2022;109(4):351-363.
22. G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pegcetacoplan (Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie, vorbehandelte Patienten). 2022 [Zugriff: 12.09.2024]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/812/>.
23. Hillmen P, Szer J, Weitz I, Röth A, Höchsmann B, Panse J, et al. Pegcetacoplan versus Eculizumab in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *N Engl J Med.* 2021;384(11):1028-1037.
24. Swedish Orphan Biovitrum GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Pegcetacoplan (Aspaveli®) Modul 4 B Nicht vorbehandelte erwachsene PNH-Patienten, die ein hämolytische Anämie haben. Stand 31.05.2024. 2024.
25. Swedish Orphan Biovitrum GmbH. Statistische Nachberechnungen zur Stellungnahme für Pegcetacoplan (Aspaveli®) - 2024-06-01-D-1045. 2024.
26. Swedish Orphan Biovitrum GmbH. Statistische Nachberechnungen zur PRINCE-Studie APL-308. 2023.
27. Patriquin CJ, Bogdanovic A, Griffin M, Kelly RJ, Maciejewski JP, Mulherin B, et al. Safety and Efficacy of Pegcetacoplan in Adult Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria over 48 Weeks: 307 Open-Label Extension Study. *Advances in therapy.* 2024.
28. Muus P, Langemeijer S, Höchsmann B, Hill A, Arnold L, Tjonnfjord G, et al. Patient-reported outcomes and healthcare resource utilization before and during treatment with eculizumab: results from the international paroxysmal nocturnal hemoglobinuria registry. *European Haematology Association* 2017;102(s2):125-126.
29. G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ravulizumab (Paroxysmale Hämoglobinurie). 2020 [Zugriff: 12.09.2024]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/476/>.

30. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Ravulizumab (paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V A19-59 IQWiG-Berichte – Nr. 833. Stand: 30.10.2019. 2020.
31. G-BA. 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.
32. Swedish Orphan Biovitrum GmbH. Final Report. Incidence, Prevalence, Target Population, Healthcare Resource Utilization of Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH). Analysis of German Claims Data to Support the Unmet Need and Epidemiology Section (Module 3) of the AMNOG Dossier (§35a SGB V) for Pegcetacoplan (APL-2). 2022.
33. Swedish Orphan Biovitrum GmbH, Inc. Clinical Overview Section 2.5 Pegcetacoplan. Stand 27.03.2023. 2023.
34. Swedish Orphan Biovitrum GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Pegcetacoplan (Aspaveli®) Modul 4 A Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH) bei Erwachsenen, die nach Behandlung mit einem C5-Inhibitor für mindestens 3 Monate nach wie vor anämisch sind. Stand 28.03.2022. 2022.
35. Alexion Pharma Germany GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Ravulizumab (Ultomiris®) Modul 4 A Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie . Stand 25.07.2019. 2019.
36. Ping H., Crass R., Chapel S., Ajayi T. PB2053 Population pharmacokinetics of pegcetacoplan in healthy subjects and patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria HemaSphere - EHA 2023 Hybrid Congress 2023.
37. Goodnough LT. Risks of blood transfusion. Crit Care Med. 2003;31(12 Suppl):S678-686.
38. Müller MM, Geisen C, Zacharowski K, Tonn T, Seifried E. Transfusion of Packed Red Cells: Indications, Triggers and Adverse Events. Dtsch Arztebl Int. 2015;112(29-30):507-518.
39. Park C, Kim H. Acute compartment syndrome due to extravasation of peripheral intravenous blood transfusion. Saudi J Anaesth. 2020;14(2):221-223.
40. Patriquin CJ, Kiss T, Caplan S, Chin-Yee I, Grewal K, Grossman J, et al. How we treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: A consensus statement of the Canadian PNH Network and review of the national registry. Eur J Haematol. 2019;102(1):36-52.
41. Rohde JM, Dimcheff DE, Blumberg N, Saint S, Langa KM, Kuhn L, et al. Health Care-Associated Infection After Red Blood Cell Transfusion - A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA. 2014;311(13):1317-1326.
42. Tabbara IA. Hemolytic anemias: Diagnosis and Management. Medical Clinics of North America. 1992;76(3):649-668.
43. Evidera. Post-hoc FACIT-Fatigue Analysis to Support Regulatory and Publication Strategy, Populated Data Tables Through Week 16 (EVA-27767-00). 2020.

## 5.2 Stellungnahme DGHO

Datum	5. September
Stellungnahme zu	Pegcetacoplan
Stellungnahme von	DGHO

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																		
<p><b>1. Zusammenfassung</b></p> <p>Dies ist das zweite Verfahren zu Pegcetacoplan (Aspaveli®) für Patientinnen und Patienten (Pat.) mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH). Pegcetacoplan ist jetzt auch zugelassen für die Behandlung von erwachsenen Pat. mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die eine hämolytische Anämie haben. Pegcetacoplan hat einen Orphan-Drug-Status. Der Bericht wurde vom G-BA erstellt. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.</p> <p><b>Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG</b></p> <table border="1" data-bbox="165 772 1359 959"> <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"> <li>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. Pegcetacoplan ist ein C3- und damit ein proximaler Komplement-Inhibitor. Er hemmt die intra- und verhindert die extravasale Hämolyse.</li> <li>Basis der frühen Nutzenbewertung von Pegcetacoplan ist die internationale, offene, randomisierte Phase-III-Studie PRINCE bei Pat. mit Komplementinhibitor-naiven PNH und hämolytischer Anämie. Die Studie wurde in Ländern ohne Zugang zu C5-Inhibitoren durchgeführt, Kontrolle war Standard of Care.</li> </ul>		G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG		Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	-	-	beträchtlich	Hinweis	-	-	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</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>Eingeschlossen wurden 53 Pat. in einer 2:1 Randomisierung (n=35 Pegcetacoplan, n=18 SOC, supportive Therapie)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pegcetacoplan führte im Vergleich zum Standard of Care zur Stabilisierung des Hämoglobin- und zur Senkung des LDH-Wertes sowie zur Steigerung der Transfusionsfreiheit.</li> <li>• Pegcetacoplan führte zur Steigerung von Parametern der Lebensqualität und zur Verbesserung der Fatigue-Symptomatik.</li> <li>• Schwere unerwünschte Ereignisse traten nicht auf.</li> </ul> <p>Pegcetacoplan ist eine Alternative zur Therapie mit C5-Inhibitoren. Unklar ist, ob und in welchem Maße Pegcetacoplan der bisherigen Standardtherapie überlegen ist und inwieweit die Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden können.</p>	
<p><b>2. Einleitung</b></p> <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>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Grundlage der paroxysmalen nächtlichen Hämoglobinurie ist/sind eine oder mehrere Mutationen im PIG-A-Gen in den multipotenten hämatopoetischen Stammzellen 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 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><b>3. Stand des Wissens</b></p> <p>Die Therapie erfolgt symptomorientiert. Bei asymptomatischen Pat. wird in Deutschland, Österreich und der Schweiz eine abwartende Haltung empfohlen, ggf. mit primärprophylaktischer Antikoagulation in therapeutischer Dosierung. 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 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 Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>



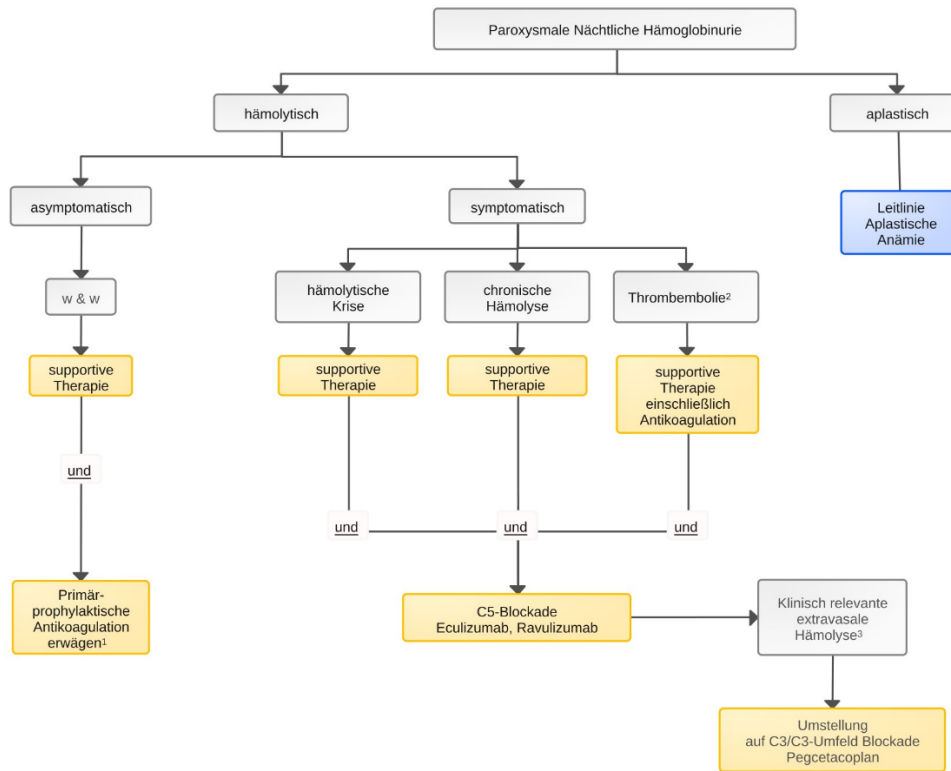
Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung

Ergebnis nach Prüfung  
(wird vom G-BA ausgefüllt)

**Abbildung 1: Therapiealgorithmus für die paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH) [1]**

**Algorithmus für die Therapie bei Paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie**



Legende:

<sup>1</sup> Antikoagulation siehe Abschnitt 6.2.1.2

<sup>2</sup> Venöse Thrombembolien bzw. Z. n. stattgehabter venöser Thromboembolie oder erhöhtes Risiko (siehe Abschnitt 4.1.2)

<sup>3</sup> 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 (siehe auch Abschnitt 6.2.3.4).

<sup>1</sup> Antikoagulation, siehe Text

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																							
<p><sup>2</sup> Venöse Thrombembolien bzw. Z. n. stattgehabter venöser Thromboembolie oder erhöhtes Risiko  <sup>3</sup> 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><b>Tabelle 2: Mögliche Klassifikation des hämatologischen Ansprechens unter Anti-Komplement-Therapie bei PNH</b></p> <table border="1" data-bbox="174 667 1361 1220"> <thead> <tr> <th>Ansprechen</th> <th>Transfusionsbedarf</th> <th>Hämoglobin</th> <th>LDH*</th> <th>Retikulozyten</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>Vollständiges Ansprechen</b></td> <td>Kein</td> <td>≥12 g/dl</td> <td>≤1,5x ULN</td> <td><b>und</b> ≤150/nl</td> </tr> <tr> <td><b>Sehr gutes Ansprechen</b></td> <td>Kein</td> <td>≥12 g/dl</td> <td>&gt;1,5x ULN</td> <td><b>oder</b> &gt;150/nl</td> </tr> <tr> <td><b>Gutes Ansprechen</b></td> <td>Kein</td> <td>≥10 g/dl - &lt;12 g/dl</td> <td><b>A.</b> ≤1,5x ULN <b>B.</b> &gt;1,5x ULN</td> <td>Ausschluss AA/BMF°</td> </tr> <tr> <td><b>Partielles Ansprechen</b></td> <td>Kein/gelegentlich (≤2 Eks alle 6 Monate)</td> <td>≥8 g/dl - &lt;10 g/dl</td> <td><b>A.</b> ≤1,5x ULN <b>B.</b> &gt;1,5x ULN</td> <td>Ausschluss AA/BMF°</td> </tr> <tr> <td rowspan="3"><b>Geringfügiges Ansprechen</b>^</td> <td>Kein/gelegentlich (≤2 Eks alle 6 Monate)</td> <td>&lt;8 g/dl</td> <td rowspan="3"><b>A.</b> ≤1,5x ULN <b>B.</b> &gt;1,5x ULN</td> <td rowspan="3">Ausschluss AA/BMF°</td> </tr> <tr> <td>Regelmäßig (3-4 alle 6 Monate)</td> <td>&lt;10 g/dl</td> </tr> <tr> <td>Reduktion um ≥50%</td> <td>&lt;10 g/dl</td> </tr> <tr> <td><b>Kein Ansprechen</b>^</td> <td>Regelmäßig (&gt;6 alle 6 Monate)</td> <td>&lt;10 g/dl</td> <td><b>A.</b> ≤1,5x ULN <b>B.</b> &gt;1,5x ULN</td> <td>Ausschluss AA/BMF°</td> </tr> </tbody> </table> <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 – &lt;8 g/dl,</p>	Ansprechen	Transfusionsbedarf	Hämoglobin	LDH*	Retikulozyten	<b>Vollständiges Ansprechen</b>	Kein	≥12 g/dl	≤1,5x ULN	<b>und</b> ≤150/nl	<b>Sehr gutes Ansprechen</b>	Kein	≥12 g/dl	>1,5x ULN	<b>oder</b> >150/nl	<b>Gutes Ansprechen</b>	Kein	≥10 g/dl - <12 g/dl	<b>A.</b> ≤1,5x ULN <b>B.</b> >1,5x ULN	Ausschluss AA/BMF°	<b>Partielles Ansprechen</b>	Kein/gelegentlich (≤2 Eks alle 6 Monate)	≥8 g/dl - <10 g/dl	<b>A.</b> ≤1,5x ULN <b>B.</b> >1,5x ULN	Ausschluss AA/BMF°	<b>Geringfügiges Ansprechen</b> ^	Kein/gelegentlich (≤2 Eks alle 6 Monate)	<8 g/dl	<b>A.</b> ≤1,5x ULN <b>B.</b> >1,5x ULN	Ausschluss AA/BMF°	Regelmäßig (3-4 alle 6 Monate)	<10 g/dl	Reduktion um ≥50%	<10 g/dl	<b>Kein Ansprechen</b> ^	Regelmäßig (>6 alle 6 Monate)	<10 g/dl	<b>A.</b> ≤1,5x ULN <b>B.</b> >1,5x ULN	Ausschluss AA/BMF°	
Ansprechen	Transfusionsbedarf	Hämoglobin	LDH*	Retikulozyten																																				
<b>Vollständiges Ansprechen</b>	Kein	≥12 g/dl	≤1,5x ULN	<b>und</b> ≤150/nl																																				
<b>Sehr gutes Ansprechen</b>	Kein	≥12 g/dl	>1,5x ULN	<b>oder</b> >150/nl																																				
<b>Gutes Ansprechen</b>	Kein	≥10 g/dl - <12 g/dl	<b>A.</b> ≤1,5x ULN <b>B.</b> >1,5x ULN	Ausschluss AA/BMF°																																				
<b>Partielles Ansprechen</b>	Kein/gelegentlich (≤2 Eks alle 6 Monate)	≥8 g/dl - <10 g/dl	<b>A.</b> ≤1,5x ULN <b>B.</b> >1,5x ULN	Ausschluss AA/BMF°																																				
<b>Geringfügiges Ansprechen</b> ^	Kein/gelegentlich (≤2 Eks alle 6 Monate)	<8 g/dl	<b>A.</b> ≤1,5x ULN <b>B.</b> >1,5x ULN	Ausschluss AA/BMF°																																				
	Regelmäßig (3-4 alle 6 Monate)	<10 g/dl																																						
	Reduktion um ≥50%	<10 g/dl																																						
<b>Kein Ansprechen</b> ^	Regelmäßig (>6 alle 6 Monate)	<10 g/dl	<b>A.</b> ≤1,5x ULN <b>B.</b> >1,5x ULN	Ausschluss AA/BMF°																																				

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>kein                      Ansprechen:                      Hämoglobin                      &lt;6                      g/dl</p> <p>Zur Beurteilung sollte von Hämoglobin, LDH und Retikulozyten der Medianwert über 6 Monate beurteilt werden</p> <p>Ein Ansprechen auf eine terminale Komplementinhibition (C5-Blockade) von weniger als sehr gutes Ansprechen, wird als suboptimales Ansprechen gewertet</p> <p>Unter der Blockade mit C5-Inhibitoren kommt es mit einem Anteil von bis 80% der Pat. zu einer fortbestehenden Anämie [7]. Etwa ein Drittel der Pat. bedürfen unter C5-Inhibitor Therapie weiterhin Transfusionen [8]. 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 so genannte proximale Komplementinhibitoren, darunter auch Inhibitoren von C3 entwickelt. Weitere proximale Komplementinhibitoren hemmen primär Serinproteasen als Alternativen Komplementaktivierungsweges wie z.B. Faktor B (FB) oder Faktor D (FD) Bereits zugelassen 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. Die bisherige Zulassung in Europa war auf Pat. beschränkt, die nach Behandlung mit einem C5-Inhibitor für mindestens 3 Monate nach wie vor anämisch sind [9].</p> <p>Daten zum Einsatz von Pegcetacoplan in der Erstlinientherapie sind in Tabelle 3 zusammengefasst.</p> <p><b><i>Tabelle 3: Daten randomisierter Studien zu Pegcetacoplan bei Pat. mit PNH</i></b></p>	

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung								Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Studie	Patientinnen und Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	Hb-Wert <sup>2</sup>	LDH-Wert <sup>3</sup>	Transfusionsvermeidung <sup>4</sup>	
PRINCE [10]	PNH, für mind. 3 Monate vor Studienbeginn keine Therapie mit einem Komplement-Inhibitor	Standardtherapie	Pegcetacoplan	53 (2:1)	0 vs 69,7 <sup>4</sup>  p <0,0001	2.272 vs 205  p <0,0001	16,5 vs 76,9  p <0,0001	
<p><sup>1</sup> N – Anzahl Pat.; <sup>2</sup> Stabilisierung des Hb-Wertes; <sup>3</sup> LDH Wert in Woche 26, in U/l; <sup>4</sup> Anzahl Pat. mit einer Transfusionsfreiheit, in %; <sup>4</sup> Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie;</p> <p>Im Mai 2024 erhielt Pegcetacoplan die Zulassung der EMA für die Erstlinientherapie.</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><b>4. Dossier und Bewertung von Pegcetacoplan</b></p> <p><b>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</b></p> <p>Aufgrund des Orphan-Drug-Status wurde keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Standard in Deutschland bei Pat. mit hämolytischer Krise oder chronischer Hämolyse ist die Therapie mit Eculizumab oder Ravulizumab.</p>	<p>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).</p>
	<p><b>4. 2. Studien</b></p> <p>Basis der Nutzenbewertung sind die Daten der internationalen, multizentrischen, randomisierten Phase-III-Studie PRINCE. Die Studie wurde in Staaten ohne regelhaften Zugang zu Komplement-Inhibitoren (Hong Kong, Kolumbien, Malaysia, Mexiko, Peru, Philippinen, Singapur, Thailand). Deutsche Zentren waren an den Studien nicht beteiligt.</p> <p>Datenschnitt war der 5. August 2021.</p> <p>Die Ergebnisse wurden in Peer-Review-Journals publiziert [10].</p> <p>Pat. im Kontrollarm hatten die Möglichkeit für ein „escape“ zu Pegcetacoplan, wenn ihr Hb-Wert um <math>\geq 2\text{g/dl}</math> unter den Ausgangswert sank oder wenn ein</p>	<p>Für die Nutzenbewertung von Pegcetacoplan zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die eine hämolytische Anämie haben, liegen Ergebnisse der Studie PRINCE vor. Im Rahmen der 26-wöchigen, offenen, randomisiert kontrollierten Behandlungsperiode (RCP) der Studie wurde Pegcetacoplan mit Standard of Care (Transfusionen, Kortikosteroide, Supplementierung) verglichen.</p> <p>Hinsichtlich der Studie PRINCE bestehen relevante Unsicherheiten und Limitationen im Studiendesign und bei der Übertragbarkeit der Studienergebnisse.</p> <p>Bereits ab dem ersten Behandlungstag konnten Patientinnen und Patienten des Komparator-Arms bei Eintreten gewisser Kriterien frühzeitig die Therapie mit Pegcetacoplan erhalten (Crossover). Dies führte dazu,</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)
	thrombembolisches, PNH-assoziiertes Ereignis auftrat. Bei 11 von 18 Pat. aus dem Kontrollarm trat dieses „escape“ ein.	<p>dass eine vergleichende Beobachtung der vollständig randomisierten Studienpopulation nur für ca. 4 Wochen möglich war. Die mediane Zeit bis zum Crossover zur Behandlung mit Pegcetacoplan betrug 10,2 Wochen. Ferner handelt es sich bei der PNH um eine chronische Erkrankung und eine Behandlung mit Pegcetacoplan wird laut der Fachinformation lebenslang empfohlen. Wie bereits in anderen Beschlüssen im Anwendungsgebiet der PNH vom G-BA dargelegt, wird hier regelhaft eine vergleichende Studiendauer von mindestens 24 Wochen als erforderlich angesehen. Diesbezüglich werden die vorliegenden Ergebnisse aufgrund des frühzeitigen Crossovers als nicht hinreichend aussagekräftig betrachtet.</p> <p>Die vorliegenden Daten der Studie PRINCE sind daher nicht bewertbar und somit nicht geeignet das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren.</p>
	<p><b>4. 3. Endpunkte</b></p> <p><b>4. 3. 1. Mortalität</b></p> <p>Mortalität war kein Endpunkt von PRINCE. 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 PRINCE nicht als ein eigenständiger Endpunkt erhoben. Todesfälle wurden im Rahmen der Erhebung unerwünschter Ereignisse erfasst.</p> <p>In der Studie trat in beiden Behandlungsarmen jeweils ein Todesfall auf.</p> <p>Die Ergebnisse zur Endpunktkategorie Mortalität sind gleichwohl aufgrund der eingangs dargelegten Unsicherheiten der Studie PRINCE nicht bewertbar und somit nicht geeignet, das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren.</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><b>4. 3. 2 Morbidität</b></p> <p><b>4. 3. 2. 1. Transfusionsfreiheit</b></p> <p>Charakteristische Symptomatik einer PNH ist die chronische hämolytische Anämie. Der Transfusionsbedarf wurde im Pegcetacoplan signifikant gegenüber der Kontrolle gesenkt.</p>	<p><i>Transfusionsfreiheit</i></p> <p>Der Endpunkt Transfusionsfreiheit beschreibt den Anteil der Patientinnen und Patienten, die während der 26-wöchigen Behandlungsperiode keine Transfusionen (Vollblut, Erythrozytenkonzentrate oder andere Bluttransfusionen) erhielten. In den vorgelegten Auswertungen wurden Studienteilnehmende, sofern keine Transfusion vor dem Studienabbruch auftrat, als transfusionsfrei gewertet.</p> <p>Viele Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet benötigen regelmäßig Transfusionen. Eine langfristige bzw. nachhaltige Vermeidung von Transfusionen (Transfusionsfreiheit bzw. langfristige Transfusionsvermeidung) 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>Es bestehen Unsicherheiten zu möglichen Unterschieden in der Verabreichungspraxis von Transfusionen, da keine Angaben entnommen werden können, welche Symptome bei der Studie PRINCE als Transfusionskriterium galten und ob diese Symptome prädefiniert waren.</p>

Stellungnehmer: DGHO

<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>Die Ergebnisse zur Transfusionsfreiheit sind gleichwohl aufgrund der eingangs dargelegten Unsicherheiten der Studie PRINCE nicht bewertbar und somit nicht geeignet, das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren. Der Endpunkt wird aufgrund von Limitationen bei der Operationalisierung und Validität nur ergänzend dargestellt.</p>
	<p><b>4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</b></p> <p>Daten zur Patienten-berichteten Symptomatik wurden mittels der validierten Fragebögen EORTC QLQ-C30 und LASA erhoben. Hier zeigten sich im EORTC QLQ-C30 signifikante Unterschiede zugunsten von Pegcetacoplan bei der Rollenfunktion und der kognitiven Funktion. Beim Linear Analog Scale Assessment (LASA) zeigte sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Pegcetacoplan bei zwei der drei Parameter. Ebenfalls zeigte sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Pegcetacoplan beim im FACIT Fatigue-Fragebogen mit einer mittleren Steigerung gegenüber Baseline um 9.5 Punkte.</p> <p>ktion. 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><i>EORTC QLQ-C30</i></p> <p>Für die Studie PRINCE liegen Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand der Funktionsskalen und der Skala zum globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 vor.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt Auswertungen für die Zeit bis zur Verbesserung und Verschlechterung vor. Für die vorliegende Bewertung wird die Ereigniszeitanalyse für „Zeit bis zur ersten Verschlechterung“ ohne Zensierung nach einem Crossover vor dem Hintergrund des hier gewählten Studiendesigns als die geeignete Analyse angesehen. Dies ist u. a. dadurch begründet, dass für relevante PRO ggf. eine Verschlechterung vor einem Behandlungswechsel auftritt und mögliche Verbesserungen der Symptomatik bzw. Lebensqualität nach einem Crossover keinen Einfluss auf die Analyse haben. Daneben wurden in den Ereigniszeitanalysen „Zeit bis zur ersten Verschlechterung“ mehr Personen länger beobachtet als bei den Analysen „Zeit bis zur ersten Verbesserung“.</p> <p><i>LASA</i></p>



Stellungnehmer: DGHO

<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>In der Studie PRINCE wurden weitere Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels des Linear Analog Scale Assessment (LASA) erfasst. Aufgrund der fehlenden Validierung des Gesamtscores des LASA werden die Einzelskalen für die Nutzenbewertung herangezogen.</p> <p>Die Ergebnisse zur Endpunktkategorie Lebensqualität sind gleichwohl aufgrund der eingangs dargelegten Unsicherheiten der Studie PRINCE nicht bewertbar und somit nicht geeignet, das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren.</p>
	<p><b>4. 3. 3. Laborparameter: Hb- und LDH-Wert</b></p> <p>Koprimäre Endpunkte von PRINCE war die Stabilisierung des Hb-Wertes und die Senkung des LDH-Wertes. Beide Ziele wurde mit p-Werten &lt;0,0001 erreicht.</p>	<p><i>Stabilisierung des Hb-Werts bis Woche 26 und Veränderung des LDH-Werts in Woche 26</i></p> <p>Die Endpunkte Stabilisierung des Hb-Werts und Veränderung des LDH-Werts waren die co-primären Endpunkte der Studie PRINCE.</p> <p>Die Endpunkte stellen Laborparameter ohne direkten Symptombefund dar und sind nicht per se patientenrelevant. Da es sich um die co-primären Endpunkte handelt, werden sie ergänzend dargestellt.</p>
	<p><b>4. 3. 4. Nebenwirkungen</b></p> <p>Die Rate unerwünschter Ereignisse betrug 71,7% im Pegcetacoplan- und 66,7% im Kontroll-Arm. Schwere unerwünschte Ereignisse traten nicht auf. Häufigste unerwünschte Ereignisse unter Pegcetacoplan waren Hypokaliämie,</p>	<p><i>Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt</i></p> <p>In der Studie PRINCE traten UE bei ca. 80 % der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und ca. 67 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.</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)
	Verwirrtheit, Fieber, Arthralgie, Kopfschmerzen sowie Reaktionen an der Injektionsstelle. Nebenwirkungen führten nicht zum Therapieabbruch.	<p><i>Schwerwiegende UE (SUE), schwere UE</i></p> <p>Es traten vereinzelt schwere UE und SUE in beiden Behandlungsarmen auf.</p> <p><i>Therapieabbrüche aufgrund von UE</i></p> <p>Therapieabbrüche aufgrund von UE traten bei keiner Patientin bzw. keinem Patienten auf.</p> <p>Die Ergebnisse zur Endpunktkategorie Nebenwirkungen sind gleichwohl aufgrund der eingangs dargelegten Unsicherheiten der Studie PRINCE nicht bewertbar und somit nicht geeignet, das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren.</p>
	<p><b>4. 4. Bericht des G-BA</b></p> <p>Im Bericht wird für relevante Endpunkte ein Verzerrungspotenzial in der randomisierten Studienphase aufgrund des offenen Studiendesigns gesehen. Die Zusammenfassung fokussiert auf Lebensqualitätsparameter.</p> <p>Der Bericht des G-BA enthält keinen Vorschlag zur Festlegung des Zusatznutzens.</p>	Die Ausführung wird zur Kenntnis genommen.

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><b>5. Kombinationstherapie</b></p> <p>Pegcetacoplan wird regelhaft nicht in Kombination mit anderen, spezifischen Arzneimitteln gegeben.</p>	<p>Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.</p>
	<p><b>6. Diskussion</b></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 wird die Lebensdauer unter terminaler Komplementinhibition deutlich verlängert bzw. nahezu normalisiert.</p> <p>Dennoch haben fast 80% der Pat. eine fortbestehende Anämie unter C5-Inhibition; zudem berichten zahlreiche Pat. auch unter suffizienter C5-Inhibition über fortbestehende ausgeprägte alltagsrelevante 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 bestand bis zur Einführung proximaler Komplementinhibitoren bei PNH-Pat. weiterhin ein großer, ungedeckter medizinischer Bedarf.</p>	<p><u>Gesamtbewertung</u></p> <p>Für die Nutzenbewertung von Pegcetacoplan zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die eine hämolytische Anämie haben, liegen Ergebnisse der Studie PRINCE vor. Im Rahmen der 26-wöchigen, offenen, randomisiert kontrollierten Behandlungsperiode (RCP) der Studie wurde Pegcetacoplan mit Standard of Care (Transfusionen, Kortikosteroide, Supplementierung) verglichen.</p> <p>Hinsichtlich der Studie PRINCE bestehen relevante Unsicherheiten und Limitationen im Studiendesign und bei der Übertragbarkeit der Studienergebnisse.</p> <p>Bereits ab dem ersten Behandlungstag konnten Patientinnen und Patienten des Komparator-Arms bei Eintreten gewisser Kriterien frühzeitig die Therapie mit Pegcetacoplan erhalten (Crossover). Dies führte dazu, dass eine vergleichende Beobachtung der vollständig randomisierten Studienpopulation nur für ca. 4 Wochen möglich war. Die mediane Zeit bis</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>Pegcetacoplan ist ein direkter Inhibitor von C3 und C3b. In der randomisierten Phase-III-Studie PRINCE gegenüber einem Standard of Care – Arm verglichen. Der SOC Arm bestand aus Transfusionen, Eisen- und Substratsubstitution sowie Antikoagulation und Steroidgaben. Die Ergebnisse hinsichtlich Transfusionsfreiheit, LDH-Normalisierung, Normalisierung der Retikulozyten sowie der Lebensqualitätsverbesserung sind beeindruckend. Die koprimären Endpunkte bei den Laborparametern Hämoglobin- und LDH-Wert wurden erreicht, auch wurde der Transfusionsbedarf gesenkt.</p> <p><u>Studiendesign</u></p> <p>Grundsätzlich ist ein offenes Studiendesign ohne Placebo-Arm anfällig für Bias, insbesondere bei subjektiven Endpunkten wie Parametern der Lebensqualität einschl. Fatigue. Dieser Kritikpunkt trifft auf PRINCE zu.</p> <p>Diskutabel ist darüber hinaus der Kontrollarm. In Deutschland soll der Vergleichsarm aus Eculizumab oder Ravulizumab bestehen.</p> <p><u>Endpunkte</u></p> <p>Entscheidende Endpunkte für die Pat. sind das Ansprechen auf die Therapie, die Normalisierung der LDH, die die terminale Komplementkaskade widerspiegelt, die Reduktion der Transfusionsfrequenz mit Begrenzung des Risikos einer sekundären Hämochromatose, die Verbesserung der</p>	<p>zum Crossover zur Behandlung mit Pegcetacoplan betrug 10,2 Wochen. Ferner handelt es sich bei der PNH um eine chronische Erkrankung und eine Behandlung mit Pegcetacoplan wird laut der Fachinformation lebenslang empfohlen. Wie bereits in anderen Beschlüssen im Anwendungsgebiet der PNH vom G-BA dargelegt, wird hier regelhaft eine vergleichende Studiendauer von mindestens 24 Wochen als erforderlich angesehen. Diesbezüglich werden die vorliegenden Ergebnisse aufgrund des frühzeitigen Crossovers als nicht hinreichend aussagekräftig betrachtet.</p> <p>Die vorliegenden Daten der Studie PRINCE sind daher nicht bewertbar und somit nicht geeignet das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren.</p> <p>In der Gesamtbewertung der vorliegenden Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten stuft der G-BA daher das Ausmaß des Zusatznutzens von Pegcetacoplan zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit PNH, die eine hämolytische Anämie haben auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 8 i.V.m. § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 AM - NutzenV als nicht quantifizierbar ein, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.</p> <p><u>Aussagekraft der Nachweise</u></p> <p>Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen der randomisierten, kontrollierten und offenen Phase III-Studie PRINCE.</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>Lebensqualität bei tolerablen Nebenwirkungen. Das sekundäre Ziel der Transfusionsfreiheit ist auch im deutschen Versorgungskontext als Endpunkt geeignet. Allerdings ist unsicher, ob die Standards der Transfusion mit Erythrozytenkonzentraten ohne weiteres auf die deutsche Versorgung übertragbar ist.</p> <p><u>Patientenkollektiv</u></p> <p>Das Patientenkollektiv umfasste nur 53 Pat. Das ist durch die Seltenheit der Erkrankung bedingt. Durch die kleine Zahl der Pat. ist die Verteilung auf die beiden Studienarme nicht in allen Parametern ausgeglichen, die Unterschiede sind aber nicht signifikant.</p> <p>Pegcetacoplan ist eine Alternative zur Therapie mit C5-Inhibitoren. Unklar ist, ob und in welchem Maße Pegcetacoplan der bisherigen Standardtherapie überlegen ist. Positiv ist die gute Verträglichkeit und die selbständige Verabreichbarkeit der Medikation.</p>	<p>Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als hoch eingeschätzt. Hinsichtlich des in der Studie eingesetzten Komparators (Standard of Care: Transfusionen, Kortikosteroide, Supplementierung) bestehen Limitationen. So führen die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens aus, dass der eingesetzte Komparator nicht den aktuellen deutschen Versorgungsstandard abbildet und Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungskontext mit C5-Inhibitoren behandelt werden. Ferner, beschreibt die EMA im EPAR, dass der gewählte Komparator im Hinblick auf Wirksamkeit und Sicherheit nicht optimal ist, da die Zielpopulation Zugang zu C5-Inhibitoren hat.</p> <p>Für die Studie PRINCE wurden Patientinnen und Patienten überwiegend in Südostasien rekrutiert. Studien zeigen, dass Unterschiede in den Charakteristika von asiatischen und nicht-asiatischen Patientinnen und Patienten mit PNH sowie Hinweise zu einer möglicherweise unterschiedlichen Pathogenese bezüglich Hämolyse und deren Begleitkomplikationen vorliegen<sup>1</sup>. Vor diesem Hintergrund liegen Unsicherheiten bezüglich der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext vor.</p>

<sup>1</sup> Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Wirkstoff: Pegcetacoplan; Neues Anwendungsgebiet: Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie, nicht vorbehandelte Patienten; G-BA, Datum der Veröffentlichung: 2. September 2024

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)
		In der Gesamtschau resultiert aus den genannten Unsicherheiten hinsichtlich der Aussagekraft der Nachweise ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen.

## Literaturverzeichnis

1. Schubert J et al.: Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie, Onkopedia, Juni 2023. <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](#)
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](#)
7. Versmold K, Alashkar F, Raiser C et al.: Long-term outcomes of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria treated with eculizumab in a real-world setting. Eur J Haematol 111:84-95, 2023. DOI: [10.1111/ejh.13970](#)
8. 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](#)
9. 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](#)
10. Wong RSM, Navarro-Cabrera JR, Comia NS et al.: Pegcetacoplan controls hemolysis in complement inhibitor-naive patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood Adv 7:2468-2478, 2023. DOI: [10.1182/bloodadvances.2022009129](#)

### 5.3 Stellungnahme der Roche Pharma AG

Datum	<< 23. September 2024 >>
Stellungnahme zu	<< Pegcetacoplan/Aspaveli >>
Stellungnahme von	<< Roche Pharma AG >>



## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Am 02.09.2024 wurde die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Pegcetacoplan (neues Anwendungsgebiet: Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie, nicht vorbehandelte Patienten) veröffentlicht. Die Roche Pharma AG (im Weiteren Roche) vermarktet imn gleichen Anwendungsgebiet den Wirkstoff Crovalimab (Piasky®) und nimmt folgend Stellung bezüglich der Nutzenbewertung von Pegcetacoplan.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

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. 20	<p>Anmerkung:</p> <p>Aufgrund der Einschränkungen der Operationalisierung werden die Ergebnisse zum Endpunkt Transfusionsfreiheit in der Nutzenbewertung des G-BA lediglich ergänzend dargestellt.</p> <p>Begründet wird dies u.a. damit, dass in der PRINCE-Studie keine Angaben enthalten waren, welche Symptome als Transfusionskriterium galten (1). Dadurch bestünden Unsicherheiten zu möglichen Unterschieden in der Verabreichungspraxis von Transfusionen. Auch fehlen Informationen über die Anzahl der Transfusionen, die auch bei Vorhandensein einer Symptomatik nicht gegeben oder verzögert wurden. Daher sei gemäß G-BA nicht abschließend bewertbar, ob die studienspezifischen Kriterien für eine Transfusion als angemessen betrachtet werden können (2).</p> <p>Die charakteristische Symptomatik einer PNH ist die chronische hämolytische Anämie. Die Symptome der Anämie wie zum Beispiel Schwäche, Tachykardie, Kreislaufstörungen und Belastungsdyspnoe können durch die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten gelindert werden. Aus diesem Grunde empfehlen auch die Leitlinien für Patientinnen und Patienten mit hämolytischer PNH zusätzlich zu einer komplementinhibierenden Therapie eine supportive Therapie, die auch EK-Transfusionen umfasst (3). Transfusionen können allerdings mit schwerwiegenden unerwünschten Transfusionsreaktionen einhergehen. Darunter z.B. akute allergische Reaktionen, hämolytische Transfusionsreaktionen, transfusionsassoziierte</p>	<p><i>Transfusionsfreiheit</i></p> <p>Der Endpunkt Transfusionsfreiheit beschreibt den Anteil der Patientinnen und Patienten, die während der 26-wöchigen Behandlungsperiode keine Transfusionen (Vollblut, Erythrozytenkonzentrate oder andere Bluttransfusionen) erhielten. In den vorgelegten Auswertungen wurden Studienteilnehmende, sofern keine Transfusion vor dem Studienabbruch auftrat, als transfusionsfrei gewertet.</p> <p>Viele Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet benötigen regelmäßig Transfusionen. Eine langfristige bzw. nachhaltige Vermeidung von Transfusionen (Transfusionsfreiheit bzw. langfristige Transfusionsvermeidung) 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: Roche Pharma AG

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>Volumenüberladung, sowie Infektionsgefahr. Zudem besteht gerade bei PNH-Patienten die Gefahr der Eisenüberladung durch eine fortbestehende Transfusionsbedürftigkeit. Bei diesen Patienten kommt es zur Ablagerung von Eisen, das wiederum für das Gewebe, insbesondere die Nieren, toxisch ist. In diesen Fällen wird eine Chelatortherapie notwendig, die wiederum mit unerwünschten Ereignissen einhergehen kann. Dementsprechend erfolgt die Indikationsstellung für eine Transfusion restriktiv, um zum einen die Exposition mit Fremdblut und die damit verbundenen Risiken zu vermindern und zum anderen gesundheitlichen Schaden durch eine chronische Anämie zu vermeiden.</p> <p>Diese auch im Update der Querschnittsleitlinie zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten enthaltene restriktive Indikationsstellung kann davon ausgegangen werden, dass der zuständige Arzt das Ziel verfolgt, die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten zu reduzieren bzw. zu vermeiden (4).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Aus Sicht von Roche sind die vom G-BA geäußerten Bedenken nicht gerechtfertigt, da aus o.g. Gründen, der strengen Indikation zur Transfusion, nicht davon auszugehen ist, dass Transfusionen ohne klare Indikationsstellung erfolgen und der behandelnde Arzt immer ein Nutzen-Risiko Bewertung durchführt.</p>	<p>Es bestehen Unsicherheiten zu möglichen Unterschieden in der Verabreichungspraxis von Transfusionen, da keine Angaben entnommen werden können, welche Symptome bei der Studie PRINCE als Transfusionskriterium galten und ob diese Symptome prädefiniert waren.</p> <p>Die Ergebnisse zur Transfusionsfreiheit sind gleichwohl aufgrund der eingangs dargelegten Unsicherheiten der Studie PRINCE nicht bewertbar und somit nicht geeignet, das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren. Der Endpunkt wird aufgrund von Limitationen bei der Operationalisierung und Validität nur ergänzend dargestellt.</p>

## Literaturverzeichnis

1. Deutsche Gesellschaft fuer Haematologie und medizinische Onkologie. Paroxysmale nachtlliche Hamoglobinurie (PNH), 2023.
2. Schrezenmeier H, Muus P, Socié G, Szer J, Urbano-Ispizua A, Maciejewski JP et al. Baseline characteristics and disease burden in patients in the International Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Registry. *Haematologica*; 99(5):922–9, 2014. doi: 10.3324/haematol.2013.093161.
3. Hill A, DeZern AE, Kinoshita T, Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Nat Rev Dis Primers*; 3:17028, 2017. doi: 10.1038/nrdp.2017.28.
4. Sakurai M, Jang JH, Chou W-C, Kim JS, Wilson A, Nishimura J-I et al. Comparative study on baseline clinical characteristics of Asian versus non-Asian patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Int J Hematol*; 110(4):411–8, 2019. doi: 10.1007/s12185-019-02699-7.
5. Yu F, Du Y, Han B. A comparative analysis of clinical characteristics of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria between Asia and Europe/America. *Int J Hematol*; 103(6):649–54, 2016. doi: 10.1007/s12185-016-1995-1.

#### 5.4 Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH

Datum	19. September 2024
Stellungnahme zu	Pegcetacoplan/Aspaveli®
Stellungnahme von	Novartis Pharma GmbH

Am 01.06.2024 hat auf Grundlage des von der Swedish Orphan Biovitrum GmbH eingereichten Dossiers das Bewertungsverfahren für Pegcetacoplan (Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie) nach § 35a SGB V begonnen.

Am 02.09.2024 hat der G-BA die 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 zum Wirkstoff Pegcetacoplan veröffentlicht.

Die Novartis Pharma GmbH vertreibt einen Wirkstoff im Indikationsgebiet und ist daher ein betroffenes Unternehmen im Sinne des § 92 Abs. 3a SGB V. Als betroffener pharmazeutischer Unternehmer nimmt die Novartis Pharma GmbH gemäß Kap. 5 § 19 VerfO G-BA zu allgemeinen Aspekten der o. g. Nutzenbewertung Stellung:

- **Berücksichtigung des Endpunkts *Hämoglobin***
- **Berücksichtigung der Symptomskala *Übelkeit und Erbrechen* sowie der Symptome *Appetitverlust, Obstipation* und *Diarrhö***
- **Operationalisierung des Endpunkts *Transfusionsvermeidung***

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Berücksichtigung des Endpunkts <i>Hämoglobin</i></b></p> <p>Im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens wurde am 02.09.2024 die Nutzenbewertung des G-BA zu Pegcetacoplan zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die eine hämolytische Anämie haben, veröffentlicht.</p> <p>In seiner Nutzenbewertung berücksichtigt der G-BA hinsichtlich der Morbiditätsendpunkte die <i>Fatigue Scale</i> des <i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT-Fatigue)</i> und die Symptome <i>Dyspnoe</i> und <i>Schlaflosigkeit</i> sowie die Symptomskalen <i>Schmerz</i> und <i>Fatigue</i> des <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 (EORTC QLQ-C30)</i>. Ergänzend wird der Endpunkt <i>Transfusionsfreiheit</i> dargestellt. Bei der Beurteilung der Morbiditätsendpunkte berücksichtigt der G-BA allerdings nicht die vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) dargestellten Ergebnisse des Endpunkts <i>Hämoglobin</i>. Dieser umfasst die <i>Stabilisierung des Hämoglobinwerts</i>, die <i>Veränderung des Hämoglobinwerts</i> von Baseline bis Woche 26, das <i>Hämoglobin-Ansprechen</i> sowie als ergänzende Analyse die <i>Hämoglobinwert-Normalisierung</i>. Damit weicht der G-BA von der Einschätzung des pU ab.</p> <p>Die Novartis Pharma GmbH teilt die Einschätzung des pU hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunkts <i>Hämoglobin</i>. Dieser sollte aus den folgenden Gründen in der Nutzenbewertung Berücksichtigung finden:</p> <p>Die PNH ist unter anderem durch eine intravasale Hämolyse gekennzeichnet (1). Während der intravasalen Hämolyse wird Hämoglobin frei, was auch für einen Großteil der PNH-Symptome</p>	<p><i>Stabilisierung des Hb-Werts bis Woche 26 und Veränderung des LDH-Werts in Woche 26</i></p> <p>Die Endpunkte <i>Stabilisierung des Hb-Werts und Veränderung des LDH-Werts</i> waren die co-primären Endpunkte der Studie PRINCE.</p> <p>Die Endpunkte stellen Laborparameter ohne direkten Symptombefund dar und sind nicht per se patientenrelevant. Da es sich um die co-primären Endpunkte handelt, werden sie ergänzend dargestellt.</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>verantwortlich gemacht wird (2). Die intravasale Hämolyse kann zu einer schweren Anämie führen. Eine chronische hämolytische Anämie ist mit Fatigue, Schwäche und Belastungsdyspnoe assoziiert. Dabei korreliert das Ausmaß der Fatigue mit dem Ausmaß der Hämolyse (1). Folglich ist ein niedriger Hämoglobinspiegel eine der maßgeblichen Ursachen für die Symptome der Anämie. Der Hämoglobinspiegel wird auch zur Bewertung des Therapieansprechens bei PNH verwendet, wobei niedrigere Werte ein schlechteres Ansprechen bedeuten (1). Damit signalisiert eine Erhöhung des Hämoglobinwerts das Therapieansprechen und die Linderung von Krankheitssymptomen. Aus Sicht der Novartis Pharma GmbH sollte der Endpunkt <i>Hämoglobin</i> daher als patientenrelevant bewertet und berücksichtigt werden.</p> <p><b>Fazit:</b></p> <p>In der Gesamtschau ist die Novartis Pharma GmbH der Auffassung, dass der Endpunkt <i>Hämoglobin</i> sowie seine Operationalisierung aus oben genannten Gründen im vorliegenden Anwendungsgebiet patientenrelevant ist. Er sollte daher bei der Beurteilung des Zusatznutzens berücksichtigt werden.</p>	
<p><b>Berücksichtigung der Symptomskala <i>Übelkeit und Erbrechen</i> sowie der Symptome <i>Appetitverlust, Obstipation und Diarrhö</i></b></p> <p>Wie oben beschrieben berücksichtigt der G-BA in seiner Nutzenbewertung bei den Morbiditätseindpunkten die Symptome <i>Dyspnoe</i> und <i>Schlaflosigkeit</i> sowie die Symptomskalen <i>Schmerz</i> und <i>Fatigue</i> des EORTC QLQ-C30. Die Symptomskala <i>Übelkeit und Erbrechen</i> sowie die Symptome <i>Appetitverlust, Obstipation und Diarrhö</i> werden allerdings „aufgrund unklarer Patientenrelevanz und Validität im vorliegenden Anwendungsgebiet“ nur ergänzend dargestellt (3). Die</p>	<p><i>Symptomatik (EORTC QLQ-C30)</i></p> <p>Die Symptomatik wurde in der Studie PRINCE mit Hilfe der Symptomskalen des Fragebogens EORTC-QLQ-C30 erfasst.</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</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Novartis Pharma GmbH folgt der Einschätzung des pU und erachtet die ergänzend dargestellten Endpunkte aus den folgenden Gründen als patientenrelevant:</p> <p>Wie vom G-BA berichtet, wurde in einer Studie die Eignung des <i>EORTC QLQ-C30</i> für PNH-Patienten untersucht. Zwar wurden gastrointestinale Symptome nicht über alle Länder hinweg als relevant erachtet. Jedoch wurde deren Relevanz in einzelnen Ländern höher bewertet. Dies war beispielsweise bei den Items <i>Appetitverlust</i> und <i>Übelkeit</i> der Fall (4). In der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie wird zusätzlich darauf verwiesen, dass bei Patienten mit PNH intermittierend Übelkeit auftreten kann (1). Darüber hinaus berichten Patienten mit Anämie, welche bei PNH-Patienten häufig vorliegt (5), von Beeinträchtigungen im Magen-Darm-Trakt (6). Der <i>EORTC QLQ-C30</i> wird zudem standardmäßig in klinischen Studien im vorliegenden Anwendungsgebiet erhoben (z. B. 7) und wird auch in einem internationalen PNH-Register verwendet (8).</p> <p><b>Fazit:</b></p> <p>In der Gesamtschau ist die Novartis Pharma GmbH der Auffassung, dass die Symptomskala <i>Übelkeit und Erbrechen</i> sowie die Symptome <i>Appetitverlust, Obstipation</i> und <i>Diarrhö</i> des <i>EORTC QLQ-C30</i> aus oben genannten Gründen patientenrelevant sind und somit bei der Bewertung des Zusatznutzens berücksichtigt werden sollten.</p>	<p>Fragebogens für die Symptomatik des vorliegenden Anwendungsgebietes ist unklar. Die Symptomskalen des <i>EORTC QLQ-C30</i> werden daher nicht für die vorliegende Bewertung herangezogen.</p> <p>Die Ergebnisse zur Symptomatik sind gleichwohl aufgrund der eingangs dargelegten Unsicherheiten der Studie PRINCE nicht bewertbar und somit nicht geeignet, das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren.</p>
<p><b>Operationalisierung des Endpunkts <i>Transfusionsvermeidung</i></b></p> <p>Die supportive Therapie der PNH umfasst unter anderem die Substitution von Erythrozytenkonzentraten mittels Transfusion (1). Jedoch sind Transfusionen mit teils schwerwiegenden Risiken verbunden (9). Daher stimmt der G-BA zu, dass die „langfristige Vermeidung von</p>	<p><i>Transfusionsfreiheit</i></p> <p>Der Endpunkt Transfusionsfreiheit beschreibt den Anteil der Patientinnen und Patienten, die während der 26-wöchigen Behandlungsperiode keine Transfusionen (Vollblut, Erythrozyten-</p>



Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Bluttransfusionen [wird] im vorliegenden Anwendungsgebiet als patientenrelevant betrachtet“ wird (3). Jedoch weist der G-BA in seiner Nutzenbewertung darauf hin, dass „bei der vorgelegten Operationalisierung der Transfusionsvermeidung Personen als Non-Responder („transfundierte“) gewertet [wurden], wenn sie die Kriterien zur Transfusion erfüllten, aber tatsächlich keine Transfusion erhielten“ (3). Da für diese Patienten keine Transfusionsrisiken auftreten könnten, sei die Patientenrelevanz dieses Kriteriums unklar.</p> <p>Aus Sicht der Novartis Pharma GmbH ist der vom pU ausgewertete Endpunkt <i>Transfusionsvermeidung</i> in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevant zu bewerten. Laut den Querschnittsleitlinien der Bundesärztekammer bei akuter Anämie können Hämoglobinwerte &lt; 6 g/dl auch bei gesunden, jungen Erwachsenen zu kardiovaskulären und kognitiven Beeinträchtigungen führen. Diesen kann durch Anheben des Hämoglobinwerts auf &gt; 7 g/dl oder Gabe von reinem Sauerstoff entgegengewirkt werden. Zudem wird darauf hingewiesen, dass eine „restriktive Indikationsstellung zur Erythrozytentransfusion [vermindert] grundsätzlich die Exposition mit Fremdblut“ verringert (10). Laut Leitlinie der “Association for the Advancement of Blood &amp; Biotherapies” umfassen restriktive Transfusionsstrategien in der Regel einen Schwellenwert von 7 g/dl (11). Folglich reduzieren Transfusionen ab einem restriktiven Hämoglobinwert von 7 g/dl sowohl Symptome der Anämie als auch die Exposition mit Fremdblut. Die Vermeidung von Transfusionen unterhalb dieses Schwellenwerts erscheint damit sinnvoll und patientenrelevant. Da Transfusionen unterhalb des Schwellenwerts von 7 g/dl indiziert sind, sollten sie regelhaft verabreicht werden. Dementsprechend sollte nur</p>	<p>konzentrate oder andere Bluttransfusionen) erhielten. In den vorgelegten Auswertungen wurden Studienteilnehmende, sofern keine Transfusion vor dem Studienabbruch auftrat, als transfusionsfrei gewertet.</p> <p>Viele Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet benötigen regelmäßig Transfusionen. Eine langfristige bzw. nachhaltige Vermeidung von Transfusionen (Transfusionsfreiheit bzw. langfristige Transfusionsvermeidung) 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>Es bestehen Unsicherheiten zu möglichen Unterschieden in der Verabreichungspraxis von Transfusionen, da keine Angaben entnommen werden können, welche Symptome bei der Studie PRINCE als Transfusionskriterium galten und ob diese Symptome prädefiniert waren.</p> <p>Die Ergebnisse zur Transfusionsfreiheit sind gleichwohl aufgrund der eingangs dargelegten Unsicherheiten der Studie PRINCE nicht bewertbar und somit nicht geeignet, das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren. Der Endpunkt wird aufgrund von Limitationen bei der Operationalisierung und Validität nur ergänzend dargestellt.</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ein sehr geringer Anteil an Patienten ohne Transfusion mit einem Hämoglobinwert &lt; 7 g/dl als Non-Responder klassifiziert worden sein.</p> <p>Zudem wurde auch im Nutzenbewertungsverfahren von Ravulizumab im Anwendungsgebiet der PNH die Transfusionsvermeidung als patientenrelevant eingeschätzt (12, 13). In den für die Nutzenbewertung relevanten Studien wurden Patienten, die die Transfusionskriterien erfüllten, zur „Gruppe der Patienten mit Transfusionsbedarf gezählt, unabhängig davon, ob sie tatsächlich eine Transfusion erhielten oder nicht“ (14).</p> <p><b>Fazit:</b></p> <p>In der Gesamtschau schätzt die Novartis Pharma GmbH die Operationalisierung des Endpunkts <i>Transfusionsvermeidung</i> basierend auf Ausführungen sowohl nationaler als auch internationaler Leitlinien als patientenrelevant ein.</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. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Onkopedia Leitlinie: Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH). 2023 [Zuletzt aktualisiert Juni 2023; abgerufen am 13.09.2024]; Abrufbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/paroxysmale-naechtlische-haemoglobinurie-pnh/@@guideline/html/index.html>.
2. Rother RP, Bell L, Hillmen P, Gladwin MT. The clinical sequelae of intravascular hemolysis and extracellular plasma hemoglobin: a novel mechanism of human disease. JAMA. 2005;293(13):1653-1662. Epub 2005/04/07.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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. 2024.
4. Weitz I, Meyers G, Lamy T, Cahn JY, Uranga MT, García 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. Epub 2012/08/23.
5. Nishimura JI, Kanakura Y, Ware RE, Shichishima T, Nakakuma H, Ninomiya H, et al. Clinical course and flow cytometric analysis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the United States and Japan. Medicine. 2004;83(3):193-207. Epub 2004/05/01.
6. Ludwig H, Strasser K. Symptomatology of anemia. Semin Oncol. 2001;28(Suppl 8):7-14. Epub 2001/06/08.
7. 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):1840-1847. Epub 2007/12/07.
8. Schrezenmeier H, Muus P, Socié G, Szer J, Urbano-Ispizua A, Maciejewski JP, et al. Baseline characteristics and disease burden in patients in the International Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Registry. Haematologica. 2014;99(5):922-929. Epub 2014/02/04.
9. Gilliss BM, Looney MR, Gropper MA. Reducing noninfectious risks of blood transfusion. Anesthesiology. 2011;115(3):635-649. Epub 2011/07/28.
10. Bundesärztekammer (BÄK). Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten Gesamtnovelle 2020. 2020.
11. Carson JL, Stanworth SJ, Guyatt G, Valentine S, Dennis J, Bakhtary S, et al. Red Blood Cell Transfusion: 2023 AABB International Guidelines. JAMA. 2023;330(19):1892-1902. Epub 2023/10/12.
12. 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.
13. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Ravulizumab (paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie) –Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2019.
14. Alexion Pharma Germany GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V - Ravulizumab (Ultomiris®) - Modul 4 A. 2019.

## 5.5 Stellungnahme des vfa

Datum	23.09.2024
Stellungnahme zu	Pegcetacoplan (Aspaveli)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Hintergrund</b></p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 2. September 2024 eine Nutzenbewertung zu Pegcetacoplan (Aspaveli) von Swedish Orphan Biovitrum GmbH veröffentlicht.</p> <p>Das Orphan Drug Pegcetacoplan ist unter anderem zugelassen zur Behandlung Erwachsener mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die eine hämolytische Anämie haben. Der G-BA zieht in seiner Bewertung die zulassungsbegründende Studie heran. In der zusammenfassenden Darstellung der Ergebnisse weist der G-BA unter anderem Vorteile bei den Endpunkten Rollenfunktion, kognitive Funktion sowie generelle Lebensqualität aus. Der Hersteller beansprucht im Dossier einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p><b>Relevante Teile der zulassungsbegründenden und nutzen-tragenden Evidenz in der Bewertung der G-BA-Geschäftsstelle als nicht bewertungsrelevant eingestuft</b></p> <p>Festzustellen ist, dass in der Nutzenbewertung des G-BA unter anderem der relevante Endpunkt Transfusionsfreiheit nicht berücksichtigt wurde und lediglich ergänzend dargestellt wird. Der Ausschluss dieses Endpunkts widerspricht u.a. der Feststellung der Zulassungsbehörde, die diesen Studienendpunkt als bewertungsrelevant und nutzenträgend einstuft.</p> <p>Der ausgeschlossene Endpunkt ist nach Auffassung des vfa unmittelbar patientenrelevant. Er sollte in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden. Generell ist zudem zu kritisieren, dass Nichtberücksichtigung der best verfügbaren Evidenz insgesamt der in der Nutzenbewertung</p>	<p><i>Transfusionsfreiheit</i></p> <p>Der Endpunkt Transfusionsfreiheit beschreibt den Anteil der Patientinnen und Patienten, die während der 26-wöchigen Behandlungsperiode keine Transfusionen (Vollblut, Erythrozytenkonzentrate oder andere Bluttransfusionen) erhielten. In den vorgelegten Auswertungen wurden Studienteilnehmende, sofern keine Transfusion vor dem Studienabbruch auftrat, als transfusionsfrei gewertet.</p> <p>Viele Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet benötigen regelmäßig Transfusionen. Eine langfristige bzw. nachhaltige Vermeidung von Transfusionen (Transfusionsfreiheit bzw. langfristige Transfusionsvermeidung) 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</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>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>gleichzeitigem Verzicht auf Transfusionen erreicht wird. Somit kann eine langfristige Transfusionsfreiheit einen patientenrelevanten Endpunkt im vorliegenden Anwendungsgebiet darstellen.</p> <p>Es bestehen Unsicherheiten zu möglichen Unterschieden in der Verabreichungspraxis von Transfusionen, da keine Angaben entnommen werden können, welche Symptome bei der Studie PRINCE als Transfusionskriterium galten und ob diese Symptome prädefiniert waren.</p> <p>Die Ergebnisse zur Transfusionsfreiheit sind gleichwohl aufgrund der eingangs dargelegten Unsicherheiten der Studie PRINCE nicht bewertbar und somit nicht geeignet, das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren. Der Endpunkt wird aufgrund von Limitationen bei der Operationalisierung und Validität 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:**



## 5.6 Stellungnahme der Alexion Pharma Germany GmbH

Datum	23. September 2024
Stellungnahme zu	Pegcetacoplan (Handelsname: Aspaveli) Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Vorgangsnummer 2024-06-01-D-1045
Stellungnahme von	Alexion Pharma Germany GmbH Landsberger Str. 300, 80687 München

## 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 02. September 2024 die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Pegcetacoplan (Handelsname Aspaveli) im neuen Anwendungsgebiet der Paroxysmalen Nächtlichen Hämoglobinurie (PNH) bei nicht vorbehandelten Patienten veröffentlicht [1].</p> <p>Durch die Erweiterung des Anwendungsgebietes wird Pegcetacoplan angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die eine hämolytische Anämie haben [2].</p> <p>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. Halbs. SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.</p> <p>Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer (pU) die pivotale Studie PRINCE vor, eine multi-zentrische, offene, stratifiziert randomisiert kontrollierte Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pegcetacoplan im Vergleich zur Kontrolle (Standard of Care SOC) bei nicht mit Komplementinhibitoren vorbehandelten PNH-Patienten. Die Studie besteht aus einer 26-wöchigen randomisierten, kontrollierten Phase, wobei Personen aus dem SoC-Arm ab dem ersten Behandlungstag bei Eintreten gewisser Kriterien (Hb-Konzentration = 2 g/dl unter dem Baseline-Wert oder ein qualifizierendes thromboembolisches Ereignis als Folge der PNH) die Intervention (Pegcetacoplan) erhalten konnten. Insgesamt stellt der G-BA für den Endpunkt Morbidität mehrere statistisch signifikant positive Effekte fest.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Alexion Pharma Germany GmbH vertreibt die ersten zur Behandlung der PNH zugelassenen C5-Inhibitoren Eculizumab (Handelsname Soliris) und Ravulizumab (Handelsname Ultomiris) sowie den Komplementfaktor D-Inhibitor Danicopan (Handelsname Voydeya) als Zusatztherapie zu Eculizumab oder Ravulizumab zur Behandlung der residualen hämolytischen Anämie bei PNH. Daher nimmt Alexion Pharma Germany GmbH gemäß Kap. 5 §19 VerfO G-BA als betroffener pharmazeutischer Unternehmer zu den Aspekten der o.g. Nutzenbewertung Stellung.</p>	
<p><b>Zur Berücksichtigung patientenrelevanter Endpunkte zur Bewertung des Zusatznutzens</b></p> <p>Der pharmazeutischen Unternehmer hat ein für ein sehr seltenes Leiden ein Studienprogramm vorgelegt, in dem eine Vielzahl von Daten im Rahmen der randomisiert kontrollierten PRINCE Studie erhoben wurde.</p> <p>In der Studie wurden patientenrelevante Endpunkte, u.a. Lebensqualität mit dem EORTC QLQ-C30, LASA und EQ-5D VAS, Transfusionsfreiheit und unerwünschte Ereignisse erhoben, die grundsätzlich zur Beurteilung des Zusatznutzens herangezogen werden sollten.</p> <p>Nicht berücksichtigt werden vom G-BA in seiner Nutzenbewertung die zentralen klinischen Parameter zur Beurteilung des Krankheitsverlaufs in der PNH (wie Hämoglobin (Hb), Laktatdehydrogenase (LDH) und Absolute Retikulozytenzahl (ARC)).</p> <p>Aus Sicht des G-BAs stellen sich diese Laborparameter ohne direkten Symptombefund dar und wären nicht per se patientenrelevant [1].</p> <p>Aus klinischer Sicht, wie in der Onkopedia Leitlinie zur PNH der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) beschrieben, sollte das hämatologische Therapieansprechen bei Patienten mit PNH die Grundlage der Beurteilung des individuellen Therapieansprechens als auch der Maßstab innerhalb von klinischen Studien sein [3].</p>	<p><i>Stabilisierung des Hb-Werts bis Woche 26 und Veränderung des LDH-Werts in Woche 26</i></p> <p>Die Endpunkte <i>Stabilisierung des Hb-Werts und Veränderung des LDH-Werts</i> waren die co-primären Endpunkte der Studie PRINCE.</p> <p>Die Endpunkte stellen Laborparameter ohne direkten Symptombefund dar und sind nicht per se patientenrelevant. Da es sich um die co-primären Endpunkte handelt, werden sie ergänzend dargestellt.</p>

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Gemäß der Onkopedia Leitlinie zur PNH wird das Therapieansprechen bei PNH-Patienten anhand der Anzahl notwendiger Transfusionen in Verbindung mit der Betrachtung der folgenden Blutparameter bestimmt: Hb-Wert, Retikulozytenzahl, LDH-Wert [3].</p> <p>In der PRINCE-Studie – sowie auch in den meisten anderen klinischen Studien zur PNH – werden Hämoglobinwert-assoziierte Endpunkte als primärer Endpunkt untersucht. Dies unterstreicht die klinische Relevanz dieser Parameter.</p> <p>In der Literatur wurde gezeigt, dass das Vorhandensein von niedrigen Hb-Werten in Kombination mit klinischen Symptomen einer Anämie sich in erheblichem Maße auf die Lebensqualität der Patienten auswirkt [4, 5]. Klinische Studien haben zudem gezeigt, dass eine Verbesserung des Hb-Wertes direkt mit einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität einhergeht [6, 7, 8].</p> <p>Der Ausschluss des primären Endpunkts der Zulassungsstudie PRINCE ist daher nach Auffassung der von Alexion Pharma Germany GmbH nicht sachgerecht.</p> <p>In der Nutzenbewertung sollen die Besonderheiten der jeweiligen Therapiesituation berücksichtigt werden. Insbesondere vor dem Hintergrund der Seltenheit der Erkrankung sind die Anforderung an die Patientenrelevanz eines Endpunktes sachgerecht zu überprüfen und der primäre Endpunkt in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen.</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany 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] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 – Neues Anwendungsgebiet: Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie, nicht vorbehandelte Patienten. 02.09.2024. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7707/2024-06-01\\_Nutzenbewertung-G-BA\\_Pegcetacoplan\\_D-1045.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7707/2024-06-01_Nutzenbewertung-G-BA_Pegcetacoplan_D-1045.pdf) [Zugriff 11.09.2024]
- [2] Fachinformation ASPAVELI 1.080mg Infusionslösung. Swedish Orphan Biovitrum AB. Stand August 2024. Verfügbar unter: <https://fachinfo.de/fi/detail/023594/aspaveli-1-080-mg-infusionsloesung> [Zugriff 11.09.2024]
- [3] Schubert, J., Bettelheim, P., Brümmendorf, T. H., Höchsmann, B., Panse, J. et al. Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH). Onkopedia Leitlinie. Empfehlung der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. [online]. Stand: 06/2023. Verfügbar unter <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/paroxysmale-naechtliche-haemoglobinurie-pnh/@@guideline/html/index.html> [Zugriff 18.09.2024]
- [4] Ludwig, H., Strasser, K. Symptomatology of anemia. Seminars in oncology. Elsevier. 2001: 7-14.
- [5] Acaster, S., Dickerhoof, R., DeBusk, K., Bernard, K., Strauss, W. et al. Qualitative and quantitative validation of the FACIT-fatigue scale in iron deficiency anemia. Health and quality of life outcomes 2015; 13(1): 1-10.
- [6] Cella, D., Kallich, J., McDermott, A., Xu, X. The longitudinal relationship of hemoglobin, fatigue and quality of life in anemic cancer patients: results from five randomized clinical trials. Annals of Oncology 2004; 15(6): 979-986.
- [7] Ueda, Y., Obara, N., Yonemura, Y., Noji, H., Masuko, M. et al. Effects of eculizumab treatment on quality of life in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in Japan. International journal of hematology 2018; 107: 656-665.
- [8] de Latour, R. P., Szer, J., Weitz, I. C., Röth, A., Höchsmann, B. et al. Pegcetacoplan versus eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (PEGASUS): 48-week follow-up of a randomised, open-label, phase 3, active-comparator, controlled trial. The Lancet Haematology 2022; 9(9): e648-e659.

**D. Anlagen**

**1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung**

# Mündliche Anhörung



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

**hier: Pegcetacoplan**

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 7. Oktober 2024

von 12:02 Uhr bis 12:36 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Swedish Orphan Biovitrum GmbH (SOBI)**:

Herr Dr. Mechelke

Herr Dr. Flach

Frau Dr. Kiewning

Frau Utzmann

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Gesellschaft für Onkologie und medizinische Onkologie (DGHO)**:

Herr Prof. Dr. Röth

Herr Prof. Dr. Schubert

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Roche Pharma AG**:

Frau Schmidt

Frau Dr. Luig

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

Frau Dr. Howe

Herr Dr. Melzer

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

Frau Bindig

Frau Dr. Wacker

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschendes Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Dr. Rasch



Beginn der Anhörung: 12:02 Uhr

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen erneut im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Wir haben heute wieder Anhörungsmontag. Wir sind bei der dritten Anhörung und behandeln Pegcetacoplan, jetzt in dem Anwendungsgebiet PNH nicht vorbehandelte Patienten.

Basis der heutigen Anhörung sind zum einen das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zum anderen die Dossierbewertung der Fachberatung Medizin hier aus dem G-BA vom 2. September 2024, zu der Stellung genommen haben: zum einen der jetzige pharmazeutische Unternehmer, das ist Swedish Orphan Biovitrum GmbH, als weitere pharmazeutische Unternehmer Alexion Pharma Germany GmbH, Novartis Pharma GmbH, Roche Pharma AG, als Verband der Verband Forschender Arzneimittelhersteller und als Fachgesellschaft die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Swedish Orphan Biovitrum müssten anwesend sein Herr Dr. Mechelke, Herr Dr. Flach, Frau Dr. Kiewning und Frau Utzmann

(Herr Dr. Mechelke, SOBI: Frau Utzmann ist heute leider kurzfristig erkrankt und kann nicht teilnehmen.)

– Danke schön –, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Herr Professor Dr. Röth und Herr Professor Dr. Schubert – ich sehe ihn noch nicht –, für Roche Pharma Frau Schmidt und Frau Dr. Luig, für Novartis Pharma Frau Dr. Howe und Herr Dr. Melzer, für Alexion Pharma Germany Frau Bindig und Frau Dr. Wacker sowie für den vfa Herr Dr. Rasch. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pU die Möglichkeit, einzuführen. Wer macht das? – Herr Mechelke, bitte.

**Herr Dr. Mechelke (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. Wenn Sie erlauben, Herr Professor Hecken, würden wir mit einer kurzen Vorstellung des SOBI-Teams für die heutige Anhörung beginnen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, gerne.

**Herr Dr. Mechelke (SOBI):** Dafür übergebe ich direkt an meinen Kollegen Herr Dr. Flach.

**Herr Dr. Flach (SOBI):** Guten Tag, mein Name ist Henrik Flach. Ich bin der Medical Director für die Hämatologie bei SOBI und verantworte das DLBCL, die ITP und auch die PNH, wozu das Pegcetacoplan gehört, das Teil der heutigen Anhörung ist.

**Herr Dr. Mechelke (SOBI):** Frau Dr. Kiewning.

**Frau Dr. Kiewning (SOBI):** Einen schönen guten Tag auch von meiner Seite. Mein Name ist Daniela Kiewning. Ich bin als Medical Advisor seitens der Medizin bei SOBI für Pegcetacoplan und das Dossier verantwortlich.

**Herr Dr. Mechelke (SOBI):** Frau Utzmann, die die Dossiererstellung mit geleitet hat und für die Anhörung eingeplant war, ist heute leider kurzfristig erkrankt. Mein Name ist Matthias Mechelke. Ich verantworte bei SOBI den Bereich der Nutzenbewertung und war auch für die Erstellung des Dossiers verantwortlich.

Einleitend einige kurze Worte zu SOBI: Wie der Name Swedish Orphan Biovitrum, kurz SOBI, schon sagt, liegt unser Fokus auf der Entwicklung von Medikamenten für seltene oder sehr seltene Erkrankungen. Genau um eine solche sehr seltene Erkrankung, nämlich die paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie, kurz PNH, geht es heute.

Pegcetacoplan ist seit 2021 zur Behandlung von erwachsenen Patienten, die trotz einer Therapie mit C5-Inhibitoren nach wie vor anämisch sind, zugelassen. Mit der Zulassungserweiterung, um die es heute geht, erhalten nun auch diejenigen Patienten, die zuvor nicht mit einem Komplementinhibitor behandelt wurden, die Möglichkeit, gleich zu Beginn ihrer PNH-Therapie mit Pegcetacoplan behandelt zu werden. PNH-Patienten erleben in der Regel eine erhebliche Einschränkung ihrer Lebensqualität. Sie berichten von schwerer Fatigue, einer extremen Erschöpfung, die sie daran hindert, ihren täglichen Aktivitäten nachzugehen, bis hin zur Arbeitsunfähigkeit. Ein normales Leben ist für viele dieser Patienten schlichtweg nicht möglich. Darüber hinaus erfordert die Therapie der chronischen Anämie häufig lebenslange und teils engmaschige Bluttransfusionen, die mit entsprechenden medizinischen Risiken und persönlichen Unannehmlichkeiten verbunden sind.

Bisher stellten C5-Inhibitoren die einzige zugelassene medikamentöse Therapie für die Behandlung dieser therapienaiven Patienten dar. Mit der Behandlung mit C5-Inhibitoren leiden allerdings immer noch mehr als die Hälfte der PNH-Patienten unter einer fortbestehenden Anämie, die durch chronische Hämolysen verursacht wird. Diese Anämie kann hierbei durch eine extravasale Hämolyse verursacht werden, die durch C5-Inhibitoren nicht verhindert werden kann. Pegcetacoplan setzt als C3-Inhibitor früher in der Komplementkaskade an und kann dadurch neben der intravasalen auch diese extravasale Hämolyse hemmen. Dies eröffnet eine neue Therapiemöglichkeit, um die anämiebedingte Symptomatik dieser Patienten nachhaltig zu behandeln, nun auch von Anfang an bei der PNH-Therapie bei therapienaiven Patienten.

Mit der PEGASUS-Studie liegen bereits direkt vergleichende Daten von Pegcetacoplan gegenüber Eculizumab als C5-Inhibitor bei vorbehandelnden Patienten vor. In dieser europäisch angelegten Studie konnten signifikante patientenrelevante Vorteile bei der Transfusionsfreiheit, aber auch der Lebensqualität, insbesondere der Fatigue, eindrucksvoll gezeigt werden.

Die PRINCE-Studie, um die es heute geht, ist eine 2 zu 1 randomisierte, zweiarmige Phase-III-Studie, welche Pegcetacoplan im Vergleich zu einer Kontrolle aus supportiven Therapiemaßnahmen als Vergleichsarm bei therapienaiven Patienten untersucht. In dieser Studie werden die überzeugenden Ergebnisse aus der PEGASUS-Studie bestätigt und die hohe Wirksamkeit und Sicherheit von Pegcetacoplan auch bei therapienaiven Patienten gezeigt.

Unter Pegcetacoplan konnte der Hämoglobinwert innerhalb kürzester Zeit stabilisiert und normalisiert werden. Der für die Erkrankung sehr wichtige LDH-Wert erreichte bereits nach vier Wochen den Normbereich und verblieb dort bis zum Ende der vergleichenden Phase nach 26 Wochen. Diese gute Krankheitskontrolle spiegelt sich auch bei dem für die Patienten so wichtigen Endpunkt der Transfusionsfreiheit wider. Insgesamt 32 von 35 Patienten bzw. 91 Prozent unter Pegcetacoplan benötigten bis zum Ende der vergleichenden Phase keine Transfusion, während dies im Vergleichsarm nur auf einen einzigen Patienten zutraf. Alle drei erhobenen Lebensqualitätsfragebögen zeigten signifikante Verbesserungen in beträchtlichem bis erheblichem Ausmaß.

Gleichzeitig zeigte Pegcetacoplan ein Sicherheitsprofil, das mit der Standardbehandlung ohne C5-Inhibitoren vergleichbar ist. Trotz des Status als Orphan Drug wurde ein vergleichendes Studiendesign durchgeführt, mit einem Vergleichsarm der in den jeweiligen Studienzentren auch als Therapiestandard anzusehen ist. Die Studie konnte deutlich zeigen, wie wirksam Pegcetacoplan auch bei therapienaiven Patienten ist und dass eine Verbesserung des Gesundheitszustands unter der supportiven Therapie nicht zu erwarten ist.

Zusammenfassend zeigen die Studiendaten damit eindrucklich, dass Pegcetacoplan auch bei therapienaiven Patienten eine signifikant verbesserte Krankheitskontrolle mit reduziertem Hämolyserisiko sowie reduzierter Fatigue ermöglicht. Zusammen mit der Möglichkeit für eine häusliche Gabe und dem gut verträglichen Sicherheitsprofil ist Pegcetacoplan somit eine

wertvolle, innovative Therapiemöglichkeit, die maßgeblich zu einer besseren Versorgung von sowohl therapieerfahrenen als auch therapienaiven Patienten beiträgt.

Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Meine Damen und Herren! Ich danke Ihnen herzlich für die Gelegenheit, unsere zentralen Punkte zu Beginn dieser Anhörung darlegen zu dürfen. Wir stehen nun gerne für Ihre Fragen zur Verfügung, und damit übergebe ich das Wort zurück an Sie, Herr Professor Hecken.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Dr. Mechelke. – Wir haben aus dem Bereich der Stellungnahmen der Kliniker – ich weiß nicht, ob Herr Schubert mittlerweile auch zugeschaltet ist, aber Herr Röth ist auf alle Fälle da – gesehen und die Fragestellung aufgeworfen bekommen, dass es unklar sein könnte, inwieweit die Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind. Mich interessiert, Herr Professor Röth, ob Sie hierzu noch einmal ausführen und eventuell auch die Übertragbarkeit hinsichtlich der Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten adressieren könnten.

Zweiter Teil: Wir hatten eben eine Anhörung, die im Kombibereich stattgefunden hat. Hier haben wir im Anwendungsgebiet mit den C5-Inhibitoren bereits etablierte Therapieoptionen, die den Patienten zur Verfügung stehen. Deshalb auch hier wieder die Standardfrage: Wie ist Pegcetacoplan im Vergleich zu den anderen, auch kürzlich zugelassenen Behandlungsoptionen insgesamt einzuordnen? Gibt es eine spezielle Patientenpopulation, die aus Ihrer Sicht besonders profitieren könnte, also im Wesentlichen: Übertragbarkeit, Versorgungskontext? Wie sieht es mit der Übertragbarkeit hinsichtlich der Transfusionen aus? Gibt es hier eine spezielle Klientel, Herr Professor Röth?

**Herr Prof. Dr. Röth (DGHO):** Ich denke, Pegcetacoplan war sicherlich eine der ersten Substanzen, die eine proximale Komplement-Inhibition ermöglichen und gezeigt haben, dass dieses Therapieprinzip im Vergleich zu einer i.v.-Gabe mit einer unabhängigen Subkutangabe als Infusion zu Hause sicher und gut einsetzbar war. Das war sicherlich ein entscheidender Punkt. Ich denke, im Vergleich zu anderen verfügbaren Therapien, die proximal eingreifen, ist es sicherlich vom Effekt her vergleichbar. Das ist das Prinzip dieser Komplement-Inhibition, der frühen Komplement-Inhibition. Die Möglichkeiten oder die Notwendigkeit der unterschiedlichen Therapien variieren natürlich. Muss ich dreimal am Tag eine Tablette nehmen, plus eine i.v.-Gabe? Muss ich eine Subkutaninfusion durchführen, oder muss ich eine Tablette zweimal am Tag nehmen? Das sind im Moment die praktischen Konsequenzen, die sich aus diesen unterschiedlichen proximalen Komplementinhibitionen ergeben.

Hinsichtlich der EK-Gabe ist durch die proximale Komplement-Inhibition häufig eine ausgeprägte Stabilisierung der Hämolyse gegeben und damit auch eine Verbesserung der Transfusionsbedarfe oder im Regelfall eine Unabhängigkeit von Transfusionen. Pegcetacoplan war eine der ersten Leitsubstanzen, die das und eine sichere Kontrolle der PNH ermöglicht haben. Ich glaube, das ist der Stand der Dinge.

Welche Patientenpopulation profitiert am besten davon? Ich glaube, jeder PNH-Patient, der eine ausgeprägte Hämolyse hat, wird davon profitieren. Im Endeffekt bleibt es dem Patienten überlassen, welche Therapieoption er für sich am besten in seinen Tagesablauf oder in sein Leben integrieren kann. Das ist heutzutage die gute Option. Das ist für die Patienten wichtig, weil einige Dinge hinsichtlich der Lebensgestaltung unproblematisch, andere problematisch sind.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Röth. – Herr Schubert, können Sie etwas ergänzen?

**Herr Prof. Dr. Schubert (DGHO):** Ich glaube, in diesem Fall geht es darum, in welcher Linie man was wie einsetzt. Es ist an der Stelle so, dass man den harten Parameter nicht hat, zu sehen, welcher Patient das braucht und bei welchem Patienten womöglich der terminale Inhibitor reicht. Professor Röth hat versucht, das mit der Hypothese zu überbrücken, dass wenn eine starke Hämolyse ist, solche Patienten womöglich davon profitieren. Ich glaube, was

man am ehesten anführen kann, wäre die mit der Hämolyse verbundene Fatigue. Das heißt so viel wie, dass man einen signifikanten Effekt im Hinblick auf die klinische Symptomatik hinsichtlich Fatigue erzeugen möchte, dass man bei solchen Patienten erwägt, das in der ersten Linie einzusetzen. Ansonsten, wenn Sie nach einem Laborparameter fragen – der ist in dem Sinne nicht existent. Das muss man, glaube ich, an der Stelle so formulieren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Schubert. – Ich schaue in die Runde. Gibt es Fragen? – Herr Jantschak, bitte.

**Herr Dr. Jantschak:** Ich habe eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Warum hat man sich im Rahmen des Studiendesigns entschieden, sich nicht mit Eculizumab oder Ravulizumab im Rahmen eines Head-to-Head-Vergleichs zu vergleichen? Eine RCT liegt vor, das ist sicherlich in der Indikation, die wir diskutieren, eine gute Sache, aber selbst die EMA hat kritisiert, dass der Vergleichsarm für den europäischen, insbesondere den deutschen Versorgungskontext, wahrscheinlich nicht aussagekräftig ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Jantschak. – Herr Flach von SOBI, bitte.

**Herr Dr. Flach (SOBI):** Tatsächlich haben wir uns dazu entschieden, das Studiendesign so zu machen, weil wir eine rasche Rekrutierung der Patienten gewährleisten wollten. PNH ist eine seltene Erkrankung. Es gibt nur überschaubar Patienten, die therapienaiv sind. Deshalb haben wir die Länder ausgesucht, in denen es den größten ungedeckten medizinischen Bedarf gab. In diesen Ländern sind keine C5-Inhibitoren verfügbar. Dementsprechend ist Standard of Care die Therapie der Wahl. Deshalb ist das Studiendesign so ausgelegt worden. Zudem ist es so, dass in der PEGASUS-Studie bei den vortherapierten Patienten Pegcetacoplan gegen C5-Inhibitoren, also Eculizumab, verglichen wurde. Hier haben wir signifikante Vorteile bezüglich Transfusionsfreiheit und patientenrelevanten Endpunkten wie der Lebensqualität gegenüber dem C5-Inhibitor Eculizumab gesehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Dr. Flach. – Herr Jantschak, Frage beantwortet oder Nachfrage?

**Herr Dr. Jantschak:** Ja, eine Nachfrage. Aber warum war es nicht möglich, den Patienten der Kontrollgruppe in den Studienländern die Wirkstoffe Eculizumab oder Ravulizumab zur Verfügung zu stellen? Das wäre auch möglich gewesen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. – Herr Flach, ich nehme an, Sie meinen das wieder?

**Herr Dr. Flach (SOBI):** Ja. – Tatsächlich haben wir das Studiendesign so entschieden, weil in diesen Ländern Standard of Care der etablierte Standard ist. Das war seinerzeit die Entscheidung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Jantschak, das nehmen wir zur Kenntnis.

**Herr Dr. Jantschak:** Genau, danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. – Herr Göbel, bitte.

**Herr Göbel:** Mich interessiert: Wir haben Pegcetacoplan als proximalen Inhibitor als erstes auf dem Markt gehabt und deshalb schon einige Daten und Erfahrungen erstens von Durchbruchhämolysen und zweitens starkem Juckreiz. Meine Frage geht an die Kliniker. Wie relevant nehmen Sie diese Nebenwirkungen wahr? Wie häufig nehmen Sie die wahr? Das ist, sagen wir, der erste mögliche Fall gewesen, bei dem wir gesehen haben, dass das mit der proximalen Inhibition zwar eine schöne Idee ist, aber noch nicht alle Probleme für die Patienten löst. Wir kennen Leute, die länger Pegcetacoplan nehmen, die neben der Durchbruchhämolyse noch andere Nebenwirkungen haben, die später erst auftreten, also nach 24 Wochen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Göbel. – Herr Röth oder Herr Schubert, können Sie etwas dazu sagen?

**Herr Prof. Dr. Röth (DGHO):** Vielen Dank für die tolle Frage. Diese späteren Nebenwirkungen, muss ich sagen, habe ich bei meiner Patientenkohorte nicht beobachtet. Wir haben an der Studie teilgenommen und Langzeitpatienten verfolgt. Ich denke, problematisch ist die Methode der Wahl. Die Applikation der subkutanen Verabreichung ist aufwendig. Es gibt eine Infusion in das Subkutangewebe. Das kann durch die Einschnittstelle oder was auch immer leicht irritierend sein. Aber es war nie so, dass es in dem Sinne problematisch war, dass die Therapie deshalb beendet wurde.

Im Gegensatz dazu ist diese Problematik der Durchbruchhämolysen letztendlich nur die Folge dieses guten Ansprechens. Wir sehen diese schweren Durchbruchhämolysen, die unter Pegcetacoplan potenziell möglich sind, deshalb, weil wir mehr PNH-Erythrozyten haben. Das ist der Therapieeffekt, deshalb wird der Hb besser oder normalisiert sich, deshalb werden die Hämolyseparameter besser. Das ist auch ein gewünschter Effekt. Das Management dieser Durchbruchhämolysen, die es zuvor auch bei Eculizumab gab, muss man ehrlicherweise sagen – etwas weniger unter Ravulizumab wegen der Stabilität, das hatte ich vorhin schon erläutert –, macht das Ganze etwas anspruchsvoller und komplexer, indem man zusätzlich C5-Inhibitoren gibt. Aber das war von diesem therapeutischen Effekt im Endeffekt so zu erwarten. Ich denke, es macht das Management ein wenig komplexer, und Gott sei Dank treten nur bei einem Teil der Patienten oder nur in besonderen Situationen solche Durchbruchhämolysen auf.

Ich denke, diese Befürchtungen sind bei anderen Substanzen gerechtfertigt. Die weitere Zukunft wird zeigen, wie das eingesetzt wird und was die Real-World-Daten zeigen, aber im Endeffekt ist das Ganze eine Konsequenz des guten Ansprechens, das wir bei allen Therapien als Ziel haben. Die Nebenwirkungen sind nachvollziehbar, sie sind absolut managebar. Aber es ist eine gewisse Herausforderung für die beteiligten Parteien, Patient, Arzt, Klinik etc. Das wäre im Moment mein Punkt und die Antwort für Herrn Göbel.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Röth. – Herr Göbel.

**Herr Göbel:** Wenn ich gleich nachschießen darf: Wäre die Kombinationstherapie mit Eculizumab oder Ravulizumab die Option, die perspektivisch sicherer wäre, wie wir bei der anderen Anhörung gehört haben? Wäre es notwendig, dass man gleich kombiniert, oder sehen Sie das eher so, dass die Pegcetacoplan-Monotherapie ausreichend ist?

**Herr Prof. Dr. Röth (DGHO):** Das ist eine gute Frage. Ich denke, diese Kombinationstherapie ist eine Überlegung, die auf verschiedenen Ebenen eingreift. Wir wissen, dass eine Blockade an verschiedenen Stellen wahrscheinlich sicherer ist, aber wir sehen auch andere proximale Komplement-Inhibitoren, bei denen wir keine schwereren Durchbruchhämolysen im Vergleich zu Ravulizumab sehen. Das ist auch eine Sache, die individuell und von den Substanzen abhängig ist. Ich glaube, pauschal zu sagen, dass proximale Komplement-Inhibition problematisch ist, ist nicht korrekt und nicht vollständig.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Röth. – Herr Göbel, haben Sie noch eine Frage oder sind Sie durch?

**Herr Göbel:** Danke für die Kenntnis meiner Fragetechniken. – Ich habe tatsächlich noch eine Frage, die an den pU geht und sich auf den LASA-Fragebogen bezieht, den Sie eingesetzt haben. Ich hätte gerne eine Erklärung, warum Sie sich den ausgesucht und was Sie sich davon erwünscht haben, was er Ihnen an Erkenntnissen bringt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Wer macht das für den pU? – Frau Kiewning oder Herr Flach?

**Herr Dr. Mechelke (SOBI):** Ich möchte kurz einspringen. Das Ganze wurde zusammen mit der PEGASUS-Studie überlegt. Um im Einklang mit dem Studiendesign zu sein, hat es wahrscheinlich Sinn gemacht, Lebensqualitätsfragebögen zu wählen, die bei beiden Studien gleich waren. Insgesamt liegen mit drei Lebensqualitätsfragebögen mehrere Instrumente diesbezüglich vor, um die Lebensqualität einzuschätzen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Göbel.

**Herr Göbel:** Das stimmt mich nur halbglücklich.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Die Beförderung des Glückes ist immer unser Tagesziel, aber das gelingt manchmal nur temporär, manchmal nur unzureichend. Das ist eben so. Aber haben Sie eine weitere Frage?

**Herr Göbel:** Die würde an die Fragebögen anschließen. Meine Auffassung ist, dass der LASA nicht unbedingt für irgendetwas größer hilfreich ist, was wir aber durchaus haben. Mich interessiert, da Sie ihn kennen: Der mit der Uniklinik Aachen entwickelte QLQ-Fragebogen zu PNH und AA wäre spezifisch und nicht wie FACIT-Fatigue oder wie der EORTC oder Ähnliches ein Standardfragebogen, der für Krebspatienten entwickelt wurde und viele PNH-spezifische Punkte nicht abfragt. Deshalb wundert es mich nach wie vor, wenn dieser selbst vom IPIG übernommen wurde, warum wir nicht diesen Fragebogen als zusätzlichen einsetzen, da uns dieser eine Menge mehr Informationen über PNH-spezifische Fragestellungen bietet.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Mechelke, bitte.

**Herr Dr. Mechelke (SOBI):** Der Fragebogen ist uns durchaus bekannt, und es ist gut, dass Sie ihn erwähnen. Tatsächlich war er zum Zeitpunkt, als die Studie aufgesetzt und gestartet wurde, nicht validiert und dementsprechend nicht so richtig verfügbar. Gerne können aber meine medizinischen Kollegen noch ergänzen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Wer möchte ergänzen? Möchte überhaupt jemand ergänzen? – Frau Kiewning.

**Frau Dr. Kiewning (SOBI):** Kurz noch zur Ergänzung zu dem, was Herr Mechelke bereits gesagt hat: Dadurch, dass der Fragebogen noch nicht validiert war, wurde er in der PRINCE-Studie nicht verwendet. Er findet aber Anwendung in unserer Phase-IV-Studie, der COMPLETE-Studie, in der er implementiert ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt habe ich Frau Teupen und Frau Hartwig.

**Frau Teupen:** Ich habe eine kurze Frage in die ähnliche Richtung wie Herr Göbel. Sie sagten gerade als pU, Sie hätten drei Instrumente eingesetzt, neben dem LASA, über den man diskutieren kann, den EORTC QLQ-C30. Wer wäre der Dritte gewesen? Das finde ich zumindest nicht in der Nutzenbewertung.

**Herr Göbel:** FACIT-Fatigue.

**Frau Teupen:** Das ist Lebensqualität. – Darüber müssen wir noch einmal reden. Danke schön.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. – Frau Hartwig, bitte.

**Frau Dr. Hartwig:** Wir haben kurz über die Übertragbarkeit gesprochen. Dazu habe ich eine Frage. Wir sehen besonders bei den Studienergebnissen zu den Endpunkten Hospitalisierung und thrombotische und kardiovaskuläre Ereignisse weiterhin Probleme, insbesondere deshalb, weil bei den Thromboembolien gezeigt wurde, dass es niedrigere Ereignisraten in der asiatischen PNH-Population gibt. Regionale Unterschiede wurden von Ihnen in der Stellungnahme nicht weiter diskutiert. Da die Studie im wesentlichen Teil in Asien durchgeführt wurde, wollte ich gerne nachfragen, ob Sie dazu noch einmal Stellung nehmen können.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Wer möchte vom pU dazu etwas sagen? – Frau Kiewning, bitte.

**Frau Dr. Kiewning (SOBI):** In der PRINCE-Studie sind in beiden Armen, sowohl im Pegcetacoplan-Arm als auch im Standard-of-Care-Arm, keine thromboembolischen und keine kardiovaskulären Ereignisse aufgetreten, sodass sich hieraus keine weitergehenden Analysen erschließen. Natürlich ist es korrekt, dass die thromboembolischen Ereignisse oder das Risiko

für thromboembolische Ereignisse im asiatischen Bereich niedriger sind. Generell haben die PNH-Patienten ein sehr hohes thromboembolisches Risiko für die Ereignisse, was den Hauptmorbiditäts- und Mortalitätsrisikofaktor bei der PNH dargestellt hat. Mit den Daten aus der PRINCE-Studie konnten wir hinsichtlich des Risikos für diese Ereignisse zeigen, dass die Patienten bestmöglich geschützt sind.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Dr. Kiewning. – Frau Hartwig, Nachfrage?

**Frau Dr. Hartwig:** Ja. – Wir konnten nicht wirklich sehen, ob es da Unterschiede gibt, wenn es weniger Ereignisse bei den asiatischen Personen generell gibt. Wollen Sie dazu noch etwas sagen? Sonst habe ich noch eine zweite Frage im Anschluss.

**Frau Dr. Kiewning (SOBI):** Ergänzend kann man auf die PEGASUS-Daten schauen, in die wir auch die europäischen Patienten eingeschlossen hatten und es ebenfalls zu keinen thromboembolischen Ereignissen und kardiovaskulären Auffälligkeiten gekommen ist. In diesem Patientenkollektiv konnte die Sicherheit in die Richtung gehend gezeigt werden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. – Frau Hartwig noch einmal.

**Frau Dr. Hartwig:** Ich möchte gerne noch eine Frage zur Sicherheit anschließen. Sie haben in der Stellungnahme gesagt, dass das relative Risiko, die Berechnung nicht sachgerecht wäre. Dem stimmen wir zu. Wir haben in der Studie durch dieses frühe Crossover das Problem, dass die Beobachtungszeit im Kontrollarm über mehr als die Hälfte kürzer ist als in der Beobachtungszeit zum Pegcetacoplan-Arm. Deshalb ist nach der Studie die Anwendung des EAER zur Approximation der Hazard Ratio nicht sachgerecht. Um eine Bewertung vornehmen zu können, bitten wir Sie darum, dass Sie noch Ereigniszeitanalysen mindestens für die UE-Gesamtraten mit der zugehörigen Hazard Ratio nachreichen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Kiewning, geht das?

**Herr Dr. Mechelke (SOBI):** Wenn es in Ordnung ist, springe ich hier kurz ein. Gerne können wir prüfen, ob wir diese Analysen nachreichen können.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, wenn, dann müsste es bis zum kommenden Freitag hier sein. – Gibt es noch eine weitere Frage von der FB Med, Frau Hartwig?

**Frau Dr. Hartwig:** Nein, vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Andere Fragen bitte. – Es gibt keine mehr. Dann gebe ich dem pU die Möglichkeit – ich nehme an, Sie machen das, Herr Dr. Mechelke –, die letzte gute halbe Stunde aus seiner Sicht kurz zusammenzufassen und die wichtigen Punkte noch einmal zu adressieren. Dann können wir diese Anhörung schließen. Herr Mechelke, bitte.

**Herr Dr. Mechelke (SOBI):** Sehr gerne, Herr Professor Hecken. Meine Damen und Herren! Ich möchte mich zunächst herzlich für die Fragen und die Diskussion bedanken. Ich möchte auch den klinischen Experten danken, die heute wertvolle Antworten auf die aufgeworfenen Fragen geben konnten und ein umfassendes Bild der aktuellen Therapiesituation dieser Patienten vermittelt haben.

Abschließend möchte ich noch einmal hervorheben, dass wir es hier mit einem Orphan Drug mit entsprechend kleiner Patientenpopulation und Herausforderungen im Studiendesign zu tun haben; dennoch wurde mit der PRINCE eine zweiarmlige Studie mit einer Vielzahl an patientenrelevanten Endpunkten wie Transfusionsfreiheit und drei unterschiedlichen patientenberichteten Fragebögen vorgelegt. Für alle diese Endpunkte wurden beträchtliche Verbesserungen unter Pegcetacoplan gezeigt, und das alles bei einem Sicherheitsprofil, das keine klinischen Auffälligkeiten zeigt.

Durch die Zulassungserweiterung steht Pegcetacoplan nun nicht nur den Komplementinhibitor-vorbehandelten, sondern auch den therapienaiven Patienten zur Verfügung. Somit kann Pegcetacoplan nun bei allen PNH-Patienten von Anfang an die

intravasale und extravasale Hämolyse inhibieren, damit eine verbesserte Krankheitskontrolle mit reduziertem Hämolyserisiko und reduzierter Fatigue erreichen und die PNH-Therapie nachhaltig verbessern. – Haben Sie vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank an Sie, Ihr Team, die beiden Kliniker und alle, die sich an der Diskussion beteiligt haben. Wir werden das alles zu wägen und zu prüfen haben. Wenn Sie die von der FB Med adressierten Unterlagen noch vorlegen könnten, bitte bis zum Freitag, damit wir es in die AG-Beratungen und in den Unterausschuss einbringen können. Ganz herzlichen Dank. Ich unterbreche die Sitzung bis 13:15 Uhr. Einen schönen Tag an diejenigen, die uns jetzt verlassen. Danke schön.

Schluss der Anhörung: 12:36 Uhr



**2. Nachgereichte Unterlagen nach der mündlichen Anhörung von Swedish Orphan Biovitrum GmbH**

Datum	11. Oktober 2024
Stellungnahme zu	<p>Pegcetacoplan (Aspaveli®)</p> <p>Gemeinsamer Bundesausschuss, Berlin 2024  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: 02. September 2024  Datum der mündlichen Anhörung: 07. Oktober 2024</p>
Stellungnahme von	<i>Swedish Orphan Biovitrum GmbH</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Im Rahmen der mündlichen Anhörung vom 07.10.2024 zur frühen Nutzenbewertung nach § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V zum Wirkstoff Pegcetacoplan (Aspaveli®) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die zuvor keine Behandlung mit einem Komplementinhibitor erhalten hatten, wurden weitere Sicherheitsanalysen angefragt.</p> <p>Die Swedish Orphan Biovitrum GmbH geht in der vorliegenden Stellungnahme auf diese Anfrage ein und legt die geforderten Ereigniszeit-analysen für die Gesamtraten der Unerwünschten Ereignisse (UE) vor.</p>	

## 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)
	<p><u>Anmerkung:</u> Aus der mündlichen Anhörung vom 07.10.2024 <i>Es wurden Ereigniszeitanalysen für die UE-Gesamtraten angefragt.</i></p> <p><b>Position der Swedish Orphan Biovitrum GmbH</b></p> <p>Im folgenden Abschnitt werden die geforderten Ereigniszeitanalysen mit entsprechendem Hazard Ratio (HR) und die jeweils zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven dargestellt (Tabelle 1; Abbildung 1, Abbildung 2, Abbildung 3, Abbildung 4, Abbildung 5) und interpretiert.</p>	

***Unerwünschte Ereignisse - Gesamtraten der UE***

Tabelle 6: Ergebnisse für den Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse - Gesamtraten der UE* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PRINCE (APL2-308)	Peg (N <sup>a</sup> = 35)		SoC (N <sup>a</sup> = 18)		Peg vs. SoC	
	n <sup>b</sup> (%)	Median [95 %- KI] <sup>c</sup>	n <sup>b</sup> (%)	Median [95 %-KI] <sup>c</sup>	HR [95 %-KI]; p-Wert <sup>d</sup>	
Jegliche UE	28 (80,0)	2,71 [0,57; 10,14]	12 (66,7)	11,14 [5,29; 23,29]	1,61 [0,82; 3,19]; 0,1675	
Milde UE	27 (77,1)	4,00 [2,00; 10,14]	8 (44,4)	19,57 [NE; NE]	2,28 [1,03; 5,03]; <b>0,0416</b>	
Moderate UE	14 (40,0)	NE [NE; NE]	5 (27,8)	NE [NE; NE]	1,16 [0,41; 3,23]; 0,7814	
Schwere UE	3 (8,6)	NE [NE; NE]	2 (11,1)	NE [NE; NE]	0,68 [0,11; 4,15]; 0,6735	
Schwerwiegende UE	3 (8,6)	NE [NE; NE]	3 (16,7)	NE [NE; NE]	0,46 [0,09; 2,34]; 0,3504	
UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten	0 (0)	NE [NE; NE]	0 (0)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]; NE	

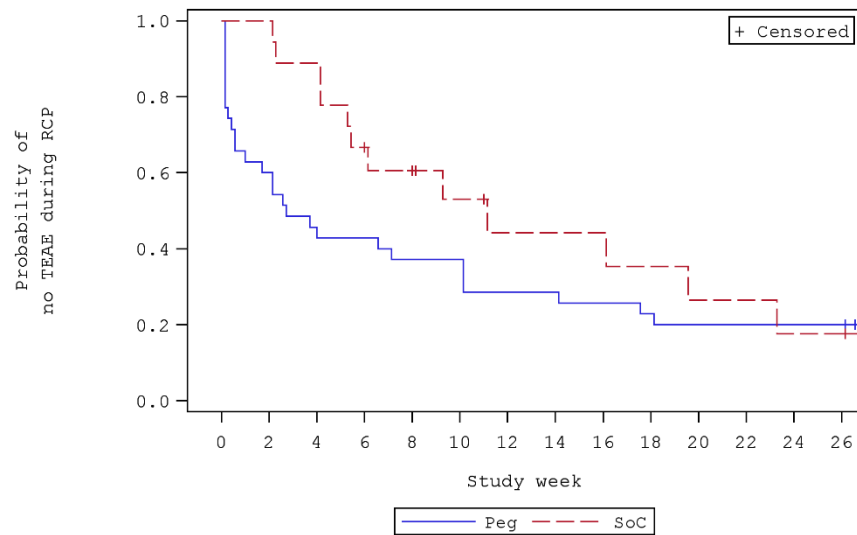
UE, die zum Tod führten	0 (0)	NE [NE; NE]	1 (5,6)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]; NE
<p>a: Analysepopulation: Safety-Population, zensierte Daten.  b: Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis.  c: 95 %-KI nach Brookmeyer-Crowley.  d: Analyse basiert auf einem Cox Proportional Modell mit Faktor Behandlungsgruppe.  Quelle: Nachberechnungsdokument zur mündlichen Anhörung 2024 [1].</p>					
<p>Zum Datenschnitt vom 05.08.2021 zeigten sich bei der Analyse des Endpunktes <i>Unerwünschte Ereignisse - Gesamtraten der UE</i> zu Woche 26 für <i>Jegliche UE</i> im Pegcetacoplan-Arm 28 Ereignisse (80,0 %) und im Kontrollarm 12 Ereignisse (66,7 %). Im Pegcetacoplan-Arm lag der Median bei 2,71 Wochen, während er im Kontrollarm bei 11,14 Wochen lag. Beim Vergleich der Studienarme ergab sich für das Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied (HR = 1,61 [0,82; 3,19]; p = 0,1675) (Tabelle 1).</p> <p>Für <i>Milde UE</i> zeigten sich im Pegcetacoplan-Arm 27 Ereignisse (77,1 %) und im Kontrollarm 8 Ereignisse (44,4 %). Im Pegcetacoplan-Arm lag der Median bei 4,00 Wochen, während er im Kontrollarm bei 19,75 Wochen lag. Beim Vergleich der Studienarme ergab sich für das Hazard Ratio ein signifikanter Unterschied zuungunsten von Pegcetacoplan (HR = 2,28 [1,03; 5,03]; p = 0,0416) (Tabelle 1).</p> <p>Für <i>Moderate UE</i> zeigten sich im Pegcetacoplan-Arm 14 Ereignisse (40,0 %) und im Kontrollarm 5 Ereignisse (27,8 %). In beiden Studienarmen wurde der Median nicht erreicht.</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>Beim Vergleich der Studienarme ergab sich für das Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied (HR = 1,16 [0,41; 3,23]; p = 0,7814) (Tabelle 1).</p> <p>Für <i>Schwere UE</i> zeigten sich im Pegcetacoplan-Arm 3 Ereignisse (8,6 %) und im Kontrollarm 2 Ereignisse (11,1 %). In beiden Studienarmen wurde der Median nicht erreicht. Beim Vergleich der Studienarme ergab sich für das Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied (HR = 0,68 [0,11; 4,15]; p = 0,6735) (Tabelle 1).</p> <p>Für <i>Schwerwiegende UE (SUE)</i> zeigten sich im Pegcetacoplan-Arm 3 Ereignisse (8,6 %) und im Kontrollarm 3 Ereignisse (16,7 %). In beiden Studienarmen wurde der Median nicht erreicht. Beim Vergleich der Studienarme ergab sich für das Hazard Ratio kein signifikanter Unterschied (HR = 0,46 [0,09; 2,34]; p = 0,350) (Tabelle 1).</p> <p>Es traten keine UE, die zum Abbruch der Studie führten, auf. Im Pegcetacoplan-Arm gab es zum Datenschnitt vom 05.08.2021 keine UE, die zum Tod führten, während dies im Kontrollarm bei einem Studienteilnehmer der Fall war (Tabelle 1).</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 Folgenden sind die Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt <i>Unerwünschte Ereignisse – Gesamtraten der UE</i> dargestellt (Abbildung 1 bis Abbildung 5):	

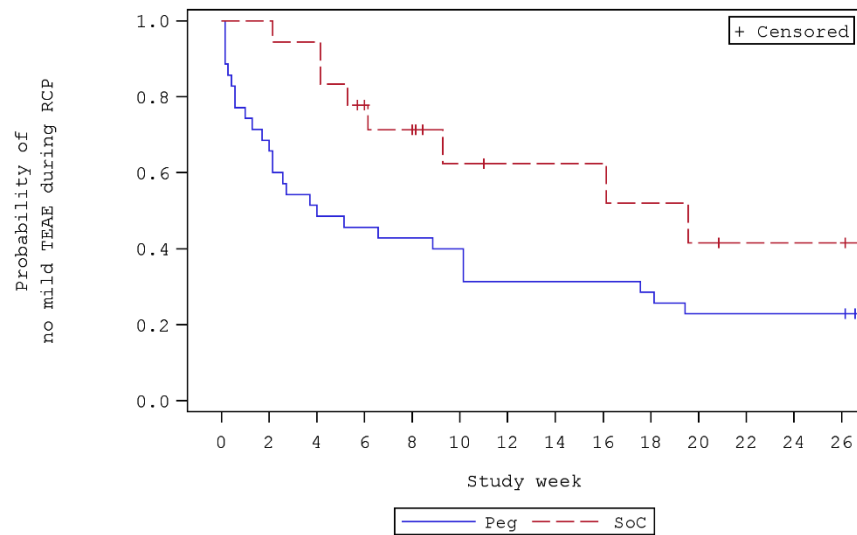


Peg	35	21	16	15	13	13	10	10	9	8	7	7	7	7
SoC	18	18	16	12	10	7	5	5	5	4	3	3	2	2

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven für *Unerwünschte Ereignisse – Gesamtraten der UE – Jegliche UE*

Quelle: Nachberechnungsdokument zur mündlichen Anhörung 2024 [1].

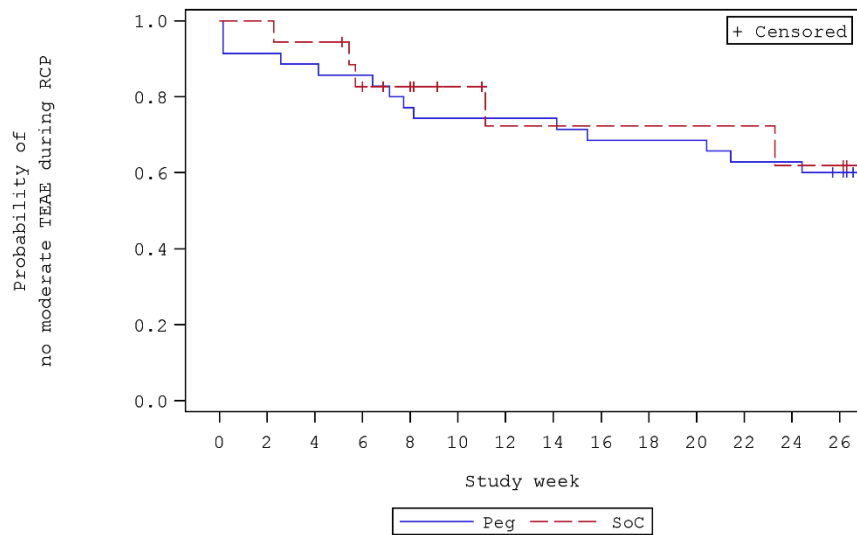




Peg	35	24	18	16	15	14	11	11	11	10	8	8	8	8
SoC	18	18	17	13	11	7	6	6	6	5	4	3	3	3

Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für *Unerwünschte Ereignisse – Gesamtraten der UE – Milde UE*

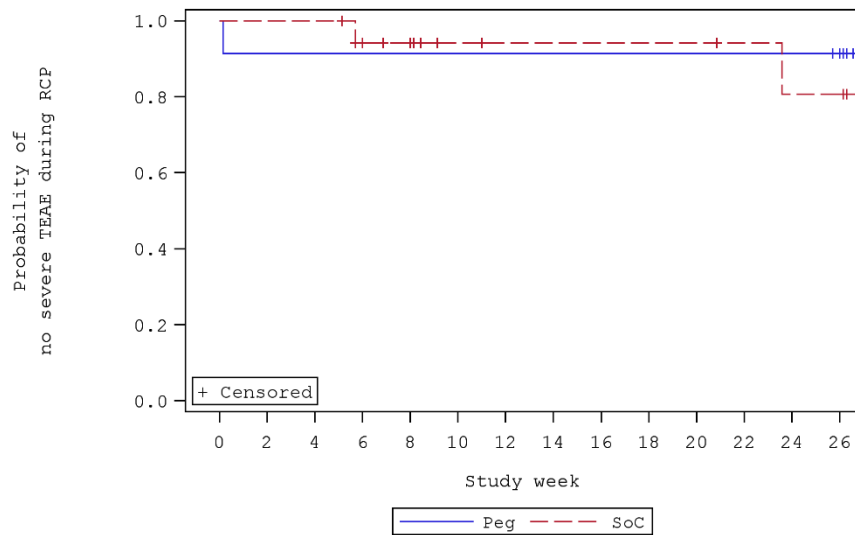
Quelle: Nachberechnungsdokument zur mündlichen Anhörung 2024 [1].



Peg	35	32	31	30	27	26	26	26	24	24	24	22	22	19
SoC	18	18	17	14	12	9	7	7	7	7	7	7	6	6

Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für *Unerwünschte Ereignisse – Gesamtraten der UE – Moderate UE*

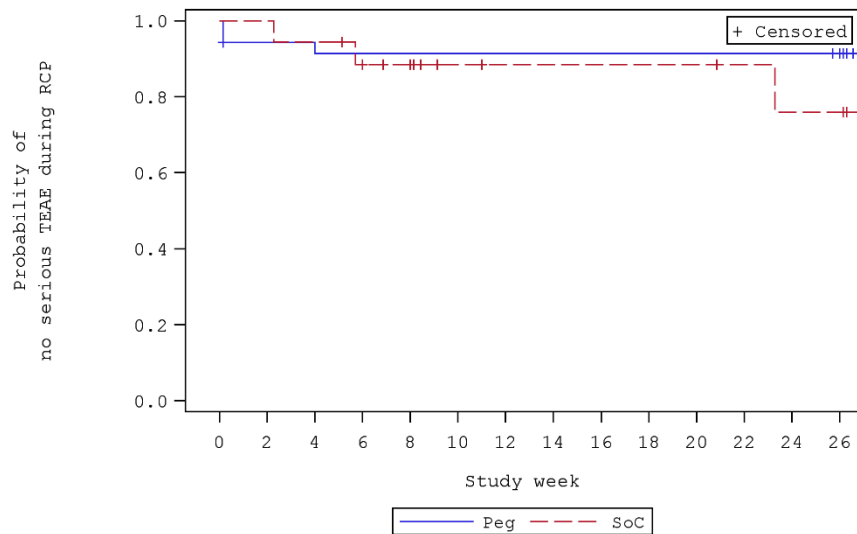
Quelle: Nachberechnungsdokument zur mündlichen Anhörung 2024 [1].



Peg	35	32	32	32	32	32	32	32	32	32	32	32	29
SoC	18	18	18	15	13	9	8	8	8	8	8	7	6

Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für *Unerwünschte Ereignisse – Gesamtraten der UE – Schwere UE*

Quelle: Nachberechnungsdokument zur mündlichen Anhörung 2024 [1].



Peg	35	32	32	31	31	31	31	31	31	31	31	31	28
SoC	18	18	17	15	13	9	8	8	8	8	8	7	6

Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für *Unerwünschte Ereignisse – Gesamtraten der UE – Schwerwiegende UE*

Quelle: Nachberechnungsdokument zur mündlichen Anhörung 2024 [1].

Die nachgelieferten Ergebnisse für den Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse – Gesamtraten der UE* zeigen, dass überwiegend als *mild* oder *moderat* klassifizierte UE auftraten, die insgesamt gut behandelbar waren. Der in der Kategorie *milde UE* aufgeführte signifikante Unterschied zuungunsten von Pegcetacoplan ist vermutlich auf die unter Pegcetacoplan-Behandlung aufgetretenen UE von besonderem Interesse *Reaktionen an der Injektionsstelle*, die alle als *milde UE* eingestuft waren (n = 11 (31,4 %)), zurückzuführen [2].

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>Schwere UE</i> und <i>SUE</i> waren in beiden Behandlungsarmen selten, jedoch zeigten beide Analysen einen numerischen Vorteil für Pegcetacoplan.</p> <p>Das Sicherheitsprofil von Pegcetacoplan ist somit mit dem der ausschließlich supportiven Therapien des Kontrollarms vergleichbar bzw. für <i>schwere UE</i> und <i>SUE</i> sogar numerisch überlegen.</p> <p>Fazit:</p> <p>Die Ergebnisse zur Sicherheit weisen zusammenfassend darauf hin, dass es sich bei den häufiger aufgetretenen Unerwünschten Ereignissen um lediglich milde oder moderate Nebenwirkungen handelt.</p> <p>Insgesamt konnte gezeigt werden, dass die Behandlung mit Pegcetacoplan sicher und gut verträglich ist.</p>	

## Literaturverzeichnis

1. Swedish Orphan Biovitrum GmbH. Statistische Nachberechnungen zur mündlichen Anhörung für Pegcetacoplan (Aspaveli®) - 2024-06-01-D-1045. 2024.
2. Swedish Orphan Biovitrum GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Pegcetacoplan (Aspaveli®) Modul 4 B Nicht vorbehandelte erwachsene PNH-Patienten, die ein hämolytische Anämie haben. Stand 31.05.2024. 2024.