

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Pegcetacoplan (Aspaveli®)

Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 31.05.2024

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	7
1.1 Administrative Informationen	8
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	9
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	13
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	27
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	30
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	31

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	8
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	8
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	9
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-7: Zusammenfassung der Ergebnisse der PRINCE-Studie	14
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	29
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	29
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	30
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	30

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
%	Prozent
<	Kleiner
±	Plus/minus
Δ	Differenz
≥	Größer/gleich
§	Paragraf
®	<i>Registered</i>
μl	Mikroliter
Abs.	Absatz
ANCOVA	Kovarianzanalyse (<i>Analysis of Covariance</i>)
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
bzw.	Beziehungsweise
COMP	Ausschuss für Arzneimittel für seltene Leiden (<i>Committee for Orphan Medicinal Products</i>)
COVID-19	Coronavirus-Krankheit-2019 (<i>Corona Virus Disease 2019</i>)
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
dl	Deziliter
EAIR	Expositionsadjustierte Inzidenzrate (<i>Exposure Adjusted Incidence Rate</i>)
EG	Europäische Gemeinschaft
EORTC	<i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Core</i>
FACIT	<i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy</i>
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
Halbs.	Halbsatz
Hb	Hämoglobin
HR	<i>Hazard Ratio</i>
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, <i>German Modification</i>

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
ID	Identifikator
inkl.	Inklusive
ITT	<i>Intention-to-Treat</i>
KI	Konfidenzintervall
l	Liter
LASA	<i>Linear Analogue Self-Assessment</i>
LDH	Laktatdehydrogenase
LOCF	<i>Last Observation Carried Forward</i>
LS	<i>Least Square</i>
MCID	Kleinster klinisch relevanter Unterschied (<i>Minimal Clinically Important Difference</i>)
mg	Milligramm
ml	Milliliter
NA	Nicht anwendbar (<i>Not Applicable</i>)
NE	Nicht schätzbar (<i>Not Estimable</i>)
OD	Arzneimittel für seltene Leiden (<i>Orphan Drug</i>)
OLE-Studie	<i>Open-Label-Longzeit-Extensionsstudie</i>
PNH	Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie
PT	Bevorzugter Begriff (<i>Preferred Term</i>)
PZN	Pharmazentralnummer
QLQ-C30	<i>Quality of Life Questionnaire-Core 30</i>
RCP	Randomisierte kontrollierte Phase (<i>Randomized Controlled Period</i>)
RR	Relatives Risiko
s. c.	Subkutan
SGB	Sozialgesetzbuch
SoC	Therapiestandard (<i>Standard of Care</i>)
SOC	Systemorganklasse (<i>System Organ Class</i>)
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
U	Einheit (<i>Unit</i>)
u. a.	Unter anderem
UE	Unerwünschtes Ereignis
usw.	Und so weiter

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
z. B.	Zum Beispiel
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

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

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

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

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

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

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Pegcetacoplan
Handelsname:	Aspaveli®
ATC-Code:	L04AJ03
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	46020
Pharmazentralnummer (PZN)	1 Durchstechfläschchen, 1.080 mg Pegcetacoplan: PZN 17857360 8 Durchstechfläschchen, 1.080 mg Pegcetacoplan: PZN 17857377
ICD-10-GM-Code	D59.5
Alpha-ID	I118016

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Aspaveli [®] wird angewendet als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die eine hämolytische Anämie haben. ^b	Datum der Zulassung der Type-II-Variation 06.05.2024	B
a: Angabe „A“ bis „Z“. b: Die in diesem Nutzendossier betrachtete Patientenpopulation umfasst aufgrund der Zulassungserweiterung ausschließlich nicht vorbehandelte erwachsene PNH-Patienten, die eine hämolytische Anämie haben. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet ^a	
a: Es handelt sich um eine Type-II-Variation des bereits zugelassenen Anwendungsgebiets (Behandlung erwachsener Patienten mit PNH, die nach Behandlung mit einem C5-Inhibitor für mindestens 3 Monate nach wie vor anämisch sind.) Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
B	Nicht vorbehandelte erwachsene PNH-Patienten, die eine hämolytische Anämie haben.	nicht zutreffend ^c

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

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

Pegcetacoplan ist gemäß Fachinformation zugelassen als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die eine hämolytische Anämie haben.

Im vorliegenden Dossier mit der Kodierung B wird der Zusatznutzen von Pegcetacoplan basierend auf der Indikationserweiterung für erwachsene Patienten mit PNH, die zuvor nicht mit einem Komplementinhibitor behandelt wurden, beschrieben (im Folgenden als nicht vorbehandelte erwachsene PNH-Patienten, die eine hämolytische Anämie haben, bezeichnet). Für das Anwendungsgebiet erwachsener Patienten mit PNH, die nach Behandlung mit einem C5-Inhibitor für mindestens drei Monate nach wie vor anämisch sind (Tabelle 1-5), erfolgte die Beschlussfassung zur Nutzenbewertung bereits am 15.09.2022 (Vorgangsnummer 2022-04-01-D-770), sodass sich das vorliegende Dossier ausschließlich auf die Indikationserweiterung bezieht.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Auf Basis der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 hat Pegcetacoplan für das Anwendungsgebiet der paroxysmalen nächtlichen Hämoglobinurie (PNH) am 22.05.2017 den *Orphan Drug* (OD)-Status durch die Europäische Kommission erhalten. Der OD-Status wurde durch den Ausschuss für Arzneimittel für seltene Leiden (*Committee for Orphan Medicinal Products*, COMP) im Rahmen der Zulassungserweiterung erneut bestätigt.

Gemäß § 35a Absatz (Abs.) 1 Satz 11 Halbsatz (Halbs.) 1 Sozialgesetzbuch (SGB) V gilt der medizinische Nutzen und der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung aufgrund des OD-Status des Arzneimittels als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 2 SGB V).

Für Pegcetacoplan ist daher keine zVT zu benennen. Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens erfolgt auf Grundlage der PRINCE-Zulassungsstudie.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Pegcetacoplan (Aspaveli®) wird gemäß Fachinformation angewendet als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die eine hämolytische Anämie haben. Der medizinische Nutzen und der medizinische Zusatznutzen gilt aufgrund des OD-Status gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V bereits mit der Zulassung als belegt.

Das Ausmaß des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Pegcetacoplan (Aspaveli®) für die Behandlung nicht vorbehandelter erwachsener PNH-Patienten, die eine hämolytische Anämie haben, wird auf Basis der pivotalen PRINCE-Zulassungsstudie bewertet. Hierbei handelt es sich um eine randomisierte (2:1), zweiarmige, offene, aktiv-kontrollierte Phase III-Studie mit dem Ziel, die Wirksamkeit und Sicherheit von Pegcetacoplan im Vergleich zum Therapiestandard (ohne Komplementinhibitoren) (*Standard of Care*, SoC) bei Patienten mit PNH zu untersuchen. Als SoC war in der Studie eine supportive Therapie mit unter anderem Erythropoietin, Eisenpräparaten, Vitamin B12, Folsäure, niedermolekularem Heparin, Eisendepletion (Eisenchelation) oder eine immunsuppressive Therapie definiert. Diese werden gemäß Onkopedia Leitlinie Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) (im Folgenden DGHO-Leitlinie) als Teil der supportiven Therapiemaßnahmen empfohlen. Die Studie gliederte sich in eine 4-wöchige *Screening-Phase* und eine 26-wöchige randomisierte kontrollierte Phase (*Randomized Controlled Period*, RCP). Im Anschluss hatten die Patienten die Option, an einer separaten *Open-Label, Langzeit-Extensions-(OLE)-Studie* teilzunehmen oder die Studie mit einer *Safety Follow-Up-Phase* (8 Wochen) abzuschließen. Aufgrund der Coronavirus-Krankheit-2019 (*Corona Virus Disease 2019*, COVID-19)-Pandemie kam es jedoch bei einigen Teilnehmern zu Verzögerungen beim Übergang von der PRINCE-Studie in die *OLE-Studie*. Infolgedessen wurde im Anschluss an die RCP der PRINCE-Studie eine *post-RCP* angefügt, in der Studienteilnehmer weiterhin die ihnen zugewiesene Behandlung (Pegcetacoplan oder SoC) erhielten, während sie darauf warteten in die *OLE-Studie* aufgenommen zu werden. Die *post-RCP* konnte bis Woche 62 andauern.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studienteilnehmer des Kontrollarms, deren Hämoglobin (Hb)-Wert ≥ 2 g/dl unter dem Wert zur Baseline lag oder bei denen ein thrombotisches Ereignis als Folge der PNH auftrat, hatten die Möglichkeit frühzeitig auf eine Therapie mit Pegcetacoplan umzusteigen und auf den Pegcetacoplan-Behandlungsarm zu wechseln (*Escape*-Patienten). Von den 18 Patienten des Kontrollarms wechselten 11 Patienten innerhalb der RCP in den Pegcetacoplan-Arm.

Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Pegcetacoplan zur Behandlung nicht vorbehandelter erwachsener PNH-Patienten, die eine hämolytische Anämie haben, wird auf Basis der RCP der PRINCE-Studie für den finalen Datenschnitt vom 05.08.2021 abgeleitet.

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

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

Endpunkt	Pegcetacoplan vs. SoC Anteile Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert ^{a, b, c}	Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens
Mortalität		
Todesfälle wurden in der PRINCE-Studie im Rahmen der Sicherheitsanalysen erhoben.		
Morbidität		
Hämoglobinwert-assoziierte Endpunkte		
<i>Stabilisierung des Hb-Wertes</i>	85,7 % vs. 0 % RR = NE [NE; NE]; p < 0,0001	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
<i>Veränderung des Hb-Wertes</i>	Δ LS-Mean = 3,22 g/dl [1,89; 4,55]; p < 0,0001 Hedges' g: 1,41 [0,77; 2,19]	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
<i>Hb-Ansprechen</i>	71,4 % vs. 5,6 % RR = 12,86 [2,76; 402,63]; p < 0,0001	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
<i>Hb-Wert-Normalisierung</i>	45,7 % vs. 0,0 % RR = NE [NE; NE]; p = 0,0003	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
LDH-Wert-assoziierte Endpunkte		
<i>Veränderung des LDH-Wertes</i>	Δ LS-Mean = -2.198,57 U/l [-2.884,07; -1.513,07]; p < 0,0001 Hedges' g: -2,24 [-3,18; -1,53]	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
<i>LDH-Wert-Normalisierung</i>	65,7 % vs. 0,0 % RR = NE [NE; NE]; p < 0,0001	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Pegcetacoplan vs. SoC Anteile Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert ^{a, b, c}	Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens
Retikulozytenzahl-assoziierte Endpunkte		
<i>Veränderung der Retikulozytenzahl</i>	ΔLS-Mean = -103,42 Zellen/μl [-138,51; -68,32] p < 0,0001 Hedges' g: -2,08 [-3,10; -1,31]	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
<i>Retikulozytenzahl-Normalisierung</i>	60,0 % vs. 5,6 % RR = 10,80 [2,10; 324,59] p = 0,0001	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Transfusionsfreiheit		
<i>Zeit bis zur ersten Transfusion</i>	5,7 % vs. 72,2 % HR = 0,02 [0,00; 0,11]; p < 0,0001	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
<i>Transfusionsvermeidung</i>	91,4 % vs. 5,6 % RR = 16,46 [3,54; 562,48] p < 0,0001	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
<i>Transfusion oder Verringerung des Hb-Wertes um ≥ 2 g/dl</i>	11,4 % vs. 100 % RR = 0,11 [0,03; 0,27] p < 0,0001	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
FACIT-Fatigue-Skala		
<i>Veränderung des FACIT-Fatigue-Scores</i>	ΔLS-Mean = 8,64 [3,67; 13,62] p = 0,0012 Hedges' g: 1,07 [0,41; 1,86]	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
<i>Zeit bis zur Verbesserung des FACIT- Fatigue-Scores um eine MCID von ≥ 8 Punkten</i>	60,0 % vs. 16,7 % HR = 6,64 [1,54; 28,56]; p = 0,0110	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
<i>Zeit bis zur Verschlechterung des FACIT- Fatigue-Scores um eine MCID von ≥ 8 Punkten</i>	17,1 % vs. 50,0 % HR = 0,15 [0,05; 0,45]; p = 0,0006	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen^d		
Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores^d		
<i>Fatigue</i>	ΔLS-Mean = -15,71 [-27,59; -3,82] p = 0,0111 Hedges' g: -0,77 [-1,55; -0,09]	Kein klinisch relevanter Unterschied
<i>Dyspnoe</i>	ΔLS-Mean = -14,92 [-28,21; -1,64] p = 0,0288 Hedges' g: -0,51 [-1,25; 0,17]	Kein klinisch relevanter Unterschied

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Pegcetacoplan vs. SoC Anteile Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert ^{a, b, c}	Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens
Zeit bis zur Verbesserung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores um eine MCID von ≥ 10 Punkten ^d		
<i>Dyspnoe</i>	34,3 % vs. 16,7 % HR = 5,35 [1,48; 19,34]; p = 0,0105	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
<i>Insomnie</i>	40,0 % vs. 22,2 % HR = 3,58 [1,16; 11,08]; p = 0,0270	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
<i>Finanzielle Belastung</i>	65,7 % vs. 27,8 % HR = 2,73 [1,03; 7,25]; p = 0,0433	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
Zeit bis zur Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores um eine MCID von ≥ 10 Punkten ^d		
<i>Fatigue</i>	22,9 % vs. 50,0 % HR = 0,29 [0,11; 0,76] p = 0,0122	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
<i>Dyspnoe</i>	20,0 % vs. 38,9 % HR = 0,25 [0,08; 0,75] p = 0,0122	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
<i>Appetitverlust</i>	25,7 % vs. 44,4 % HR = 0,31 [0,12; 0,85] p = 0,0229	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Gesamtfazit zur Morbidität		Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen ^d		
Veränderung des EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Scores ^d		
<i>Allgemeiner Gesundheitszustand</i>	Δ LS-Mean = 24,44 [12,83; 36,05] p = 0,0001 Hedges' g: 0,95 [0,27; 1,75]	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
<i>Physische Funktion</i>	Δ LS-Mean = 10,13 [0,14; 20,12] p = 0,0471 Hedges' g: 0,68 [0,00; 1,44]	Kein klinisch relevanter Unterschied
<i>Rollenfunktion</i>	Δ LS-Mean = 16,46 [5,41; 27,50] p = 0,0046 Hedges' g: 1,03 [0,34; 1,83]	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Pegcetacoplan vs. SoC Anteile Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert ^{a, b, c}	Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens
Zeit bis zur Verbesserung des EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionskalen Scores um eine MCID von ≥ 10 Punkten^d		
<i>Physische Funktion</i>	54,3 % vs. 22,2 % HR = 4,07 [1,37; 12,15] p = 0,0117	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
<i>Rollenfunktion</i>	54,3 % vs. 16,7 % HR = 5,28 [1,54; 18,18] p = 0,0083	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
<i>Emotionale Funktion</i>	54,3 % vs. 22,2 % HR = 4,92 [1,65; 14,66] p = 0,0042	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
<i>Soziale Funktion</i>	54,3 % vs. 33,3 % HR = 2,58 [1,00; 6,64] p = 0,0490	Kein klinisch relevanter Unterschied
Zeit bis zur Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionskalen Scores um eine MCID von ≥ 10 Punkten^d		
<i>Allgemeiner Gesundheitszustand</i>	20,0 % vs. 33,3 % HR = 0,30 [0,10; 0,94] p = 0,0382	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
<i>Rollenfunktion</i>	20,0 % vs. 61,1 % HR = 0,17 [0,06; 0,45] p = 0,0005	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
<i>Kognitive Funktion</i>	31,4 % vs. 55,6 % HR = 0,27 [0,11; 0,66] p = 0,0043	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
LASA-Skala^d		
Veränderung des LASA-Scores^d		
<i>Gesamtscore</i>	Δ LS-Mean = 71,59 [34,02; 109,15] p = 0,0005 Hedges' g: 1,12 [0,43; 1,93]	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
<i>Aktivitätslevel</i>	Δ LS-Mean = 26,49 [13,46; 39,53] p = 0,0002 Hedges' g: 1,25 [0,56; 2,09]	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
<i>Fähigkeit alltägliche Aktivitäten durchzuführen</i>	Δ LS-Mean = 22,91 [9,62; 36,20] p = 0,0013 Hedges' g: 0,85 [0,17; 1,63]	Kein klinisch relevanter Unterschied
<i>Generelle Lebensqualität</i>	Δ LS-Mean = 22,14 [9,49; 34,80] p = 0,0011 Hedges' g: 1,02 [0,34; 1,82]	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Pegcetacoplan vs. SoC Anteile Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert ^{a, b, c}	Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens
Zeit bis zur Verbesserung des LASA-Scores um eine MCID von ≥ 15 % der Skalenspannweite ^{d, e}		
<i>Gesamtscore</i>	48,6 % vs. 5,6 % HR = 9,11 [1,19; 69,52] p = 0,0331	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
<i>Aktivitätslevel</i>	57,1 % vs. 11,1 % HR = 5,36 [1,24; 23,17] p = 0,0245	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
<i>Fähigkeit alltägliche Aktivitäten durchzuführen</i>	57,1 % vs. 22,2 % HR = 3,32 [1,12; 9,77] p = 0,0298	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Zeit bis zur Verschlechterung des LASA-Scores um eine MCID von ≥ 15 % der Skalenspannweite ^{d, e}		
<i>Gesamtscore</i>	11,4 % vs. 33,3 % HR = 0,16 [0,04; 0,58] p = 0,0054	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
<i>Aktivitätslevel</i>	17,1 % vs. 33,3 % HR = 0,27 [0,08; 0,85] p = 0,0260	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
<i>Fähigkeit alltägliche Aktivitäten durchzuführen</i>	20,0 % vs. 33,3 % HR = 0,21 [0,07; 0,67] p = 0,0084	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
<i>Generelle Lebensqualität</i>	14,3 % vs. 38,9 % HR = 0,13 [0,04; 0,43] p = 0,0009	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Gesamtfazit zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität		Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Pegcetacoplan vs. SoC Anteile Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert ^{a, b, c}	Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens
Sicherheit		
UE (Gesamtraten)		
Anteil an Patienten mit <i>UE Jeglichen Grades</i>	RR = 0,73 [0,37; 1,43]; p = 0,3525	Kein statistisch signifikanter Unterschied
Anteil an Patienten mit <i>UE Jeglichen Grades ohne krankheitsbezogene Ereignisse</i>	RR = 0,97 [0,46; 2,05]; p = 0,9312	Kein statistisch signifikanter Unterschied
Anteil an Patienten mit <i>Milden UE</i>	RR = 1,05 [0,48; 2,31]; p = 0,9045	Kein statistisch signifikanter Unterschied
Anteil an Patienten mit <i>Moderaten UE</i>	RR = 0,87 [0,31; 2,42]; p = 0,7904	Kein statistisch signifikanter Unterschied
Anteil an Patienten mit <i>Schweren UE</i>	RR = 0,47 [0,08; 2,79]; p = 0,4035	Kein statistisch signifikanter Unterschied
Anteil an Patienten mit <i>Schweren UE ohne krankheitsbezogene Ereignisse</i>	RR = NE [NE; NE]; p = NE	Kein statistisch signifikanter Unterschied
Anteil an Patienten mit <i>SUE</i>	RR = 0,31 [0,06; 1,54]; p = 0,1525	Kein statistisch signifikanter Unterschied
Anteil an Patienten mit <i>SUE ohne krankheitsbezogene Ereignisse</i>	RR = 0,16 [0,01; 1,71]; p = 0,1286	Kein statistisch signifikanter Unterschied
Anteil an Patienten mit <i>UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten</i>	RR = NE [NE; NE]; p = NE	Kein statistisch signifikanter Unterschied
Anteil an Patienten mit <i>UE, die zum Tod führten</i>	RR = NE [NE; NE]; p = NE	Kein statistisch signifikanter Unterschied
Jegliche UE nach SOC und PT^f		
In der RCP der PRINCE-Studie sind keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich <i>Jeglicher UE nach SOC und PT</i> zwischen den Behandlungsarmen aufgetreten.		
Schwere UE nach SOC und PT^f		
In der RCP der PRINCE-Studie sind keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich <i>Schwerer UE nach SOC und PT</i> zwischen den Behandlungsarmen aufgetreten.		
SUE nach SOC und PT^f		
In der RCP der PRINCE-Studie sind keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich <i>SUE nach SOC und PT</i> zwischen den Behandlungsarmen aufgetreten.		
UE von besonderem Interesse^g		
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
<i>Jegliche UE</i>	RR = 0,50 [0,16; 1,52]; p = 0,2208	Kein statistisch signifikanter Unterschied
Reaktionen an der Injektionsstelle		
<i>Jegliche UE</i>	EAIR ^h = 0,64 [0,35; 1,15]; p = NA	NA

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Pegcetacoplan vs. SoC Anteile Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert ^{a, b, c}	Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens
Hypersensitivität		
Jegliche UE	RR = 2,49 [0,31; 19,89]; p = 0,3902	Kein statistisch signifikanter Unterschied
Weitere UE		
Anzahl an thrombotischen und kardiovaskulären Ereignissen	Während der RCP traten in beiden Behandlungsarmen keine thrombotischen oder kardiovaskulären Ereignisse auf.	Kein statistisch signifikanter Unterschied
Anzahl an Patienten mit Hospitalisierungen	RR = 0,31 [0,04; 2,21]; p = 0,2428	Kein statistisch signifikanter Unterschied
Anzahl an Durchbruchhämolyse	Während der RCP traten in beiden Behandlungsarmen keine Durchbruchhämolyse auf.	Kein statistisch signifikanter Unterschied
Gesamtfazit zur Sicherheit		Kein Zusatznutzen oder Schaden belegt
<p>Für die Ableitung des medizinischen Zusatznutzens wird die RCP der PRINCE-Studie herangezogen (Datenschnitt 05.08.2021). Analysepopulation: ITT-Population, zensierte Daten (Morbidität und Lebensqualität) bzw. Safety-Population (Sicherheit).</p> <p>a: Das RR (inkl. p-Wert) wurde mittels exaktem Fisher's Test berechnet. Es wird das zweiseitige 95 %-Wald-KI dargestellt.</p> <p>b: Der ΔLS-Mean 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 (< 4; \geq 4)), sowie als Kovariate den Wert zu Baseline. Es wurde der LOCF-Ansatz für fehlende oder zensierte Daten verwendet.</p> <p>c: Das HR 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 (< 4; \geq 4)). Das 95 %-KI basiert auf der Methode nach Brookmeyer-Crowley.</p> <p>d: Für die Ableitung des Zusatznutzens werden nur die Skalen des Fragebogens herangezogen, bei denen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen beobachtet wurde.</p> <p>e: Eine Veränderung um \geq 15 % der Skalenspannweite entspricht \geq 45 Punkte des Gesamtscores und \geq 15 Punkte der Subskalen.</p> <p>f: Für die Ableitung des medizinischen Zusatznutzens werden UE nach SOC und PT herangezogen, bei denen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen beobachtet wurde.</p> <p>g: Für die Ableitung des medizinischen Zusatznutzens werden die UE von besonderem Interesse nach Schweregrad herangezogen, bei denen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen beobachtet wurde.</p> <p>h: EAIR ist definiert als die Anzahl der Studienteilnehmer mit Ereignis dividiert durch die Gesamt-expositionszeit (in Jahren) aller Teilnehmer, die unter Risiko für ein Ereignis standen. Da im Kontrollarm keine Injektionen verabreicht wurden, wurde eine einarmige deskriptive Darstellung für diese Analyse gewählt.</p> <p>Quelle: Nachberechnungsdokument 2023.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

Mortalität

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

Morbidität

In der PRINCE-Studie erreichten zu Woche 26 85,7 % der Patienten unter Pegcetacoplan eine *Stabilisierung des Hb-Wertes* (keine Absenkung des Hb-Wertes um > 1 g/dl in Abwesenheit von Transfusionen), während im Kontrollarm keiner der Patienten eine Stabilisierung erreichte (Relatives Risiko (RR) = NE [NE; NE]; $p < 0,0001$). Unter Pegcetacoplan verbesserte sich der Hb-Wert um ≥ 1 g/dl bei 71,4 % der Patienten und eine Normalisierung des Hb-Wertes erreichten 45,7 %. Unter der Vergleichstherapie erreichte ein Patient (5,6 %) eine Verbesserung um ≥ 1 g/dl (RR = 12,86 [2,76; 402,63]; $p < 0,0001$) und keiner der Patienten erreichte eine Hb-Wert-Normalisierung (RR = NE [NE; NE]; $p = 0,0003$). Aufgrund der hohen Bedeutung des Hb-Wertes für die Therapie der PNH ergibt sich hieraus ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Eine Stabilisierung bzw. Normalisierung des Hb-Wertes führt dazu, dass Patienten keine Bluttransfusionen mehr benötigen. So zeigte sich für die Analyse der *Zeit bis zur ersten Transfusion*, dass im Pegcetacoplan-Arm nur zwei Patienten (5,7 %) im Vergleich zu 13 Patienten (72,2 %) im Kontrollarm eine Transfusion benötigten (*Hazard Ratio* (HR) = 0,02 [0,00; 0,11]; $p < 0,0001$). Auch die Analyse zur *Transfusionsvermeidung* bestätigte, dass unter Pegcetacoplan sehr häufig keine Transfusionen erforderlich sind: Dies war zu Woche 26 bei 32 Patienten (91,4 %) der Fall, während nur ein Patient (5,6 %) im Kontrollarm transfusionsfrei blieb (RR = 16,46 [3,54; 562,48]; $p < 0,0001$). Aufgrund der hohen Bedeutung der Transfusionsfreiheit für die PNH-Patienten ergibt sich hieraus ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen.

Der Laktatdehydrogenase (LDH)-Wert, als relevanter Marker für die Hämolyse, dient neben anderen Parametern zur Beurteilung des Therapieansprechens bei der PNH. In der PRINCE-Studie zeigten zu Woche 26 65,7 % der Patienten im Pegcetacoplan-Arm eine LDH-Wert-Normalisierung, während im Kontrollarm kein Patient eine LDH-Wert-Normalisierung erzielte. Für Pegcetacoplan zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil ($p < 0,0001$). Unter Pegcetacoplan sank der LDH-Wert bereits nach nur zwei Behandlungswochen um -1.861,27 U/l ($\pm 92,36$ U/l) auf 242,22 U/l ($\pm 109,63$ U/l) und lag damit bereits fast im Normbereich¹. Nach vier Wochen wurde der Normbereich erreicht (150,37 \pm 45,72 U/l) und der mittlere LDH-Wert verblieb über die restliche Zeit der RCP in diesem Bereich. Im Kontrollarm zeigte sich während der 26-wöchigen RCP kaum eine Veränderung des LDH-Wertes (Δ LS (*Least Square*)-Mean: -2.198,57 [-2.884,07; -1.513,07]; Hedges'g: -2,24 [-3,18; -1,53]; $p < 0,0001$). Die Ergebnisse zum LDH-Wert verdeutlichen, wie effektiv die Behandlung mit Pegcetacoplan das Leitsymptom Hämolyse der PNH beträchtlich verbessert. Für die PNH-Patienten ergibt sich hieraus ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

¹ Der Normbereich des LDH-Wertes liegt zwischen 113 bis 226 U/l.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Für den Endpunkt *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT)-Fatigue-Skala* zeigten mit 60,0 % mehr Patienten unter Pegcetacoplan eine *Verbesserung des FACIT-Fatigue-Scores* um einen kleinsten klinisch relevanten Unterschied (*Minimal Clinically Important Difference, MCID*) von ≥ 8 Punkten als Patienten unter der Vergleichstherapie, bei denen es nur 16,7 % waren (HR = 6,64 [1,54; 28,56]; p = 0,0110). Auch für die Zeit bis zur Verbesserung der *European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire-C30 (QLQ-C30) Symptomskalen* zeigte die Studie signifikante Vorteile zugunsten von Pegcetacoplan. So war bei den Skalen *Insomnie* und *Dyspnoe* für 40,0 % bzw. 34,3 % der Patienten unter Pegcetacoplan eine Verbesserung um eine MCID von ≥ 10 Punkten nachweisbar, während es im Vergleichsarm nur 22,2 % bzw. 16,7 % waren (*Insomnie*: HR = 3,58 [1,16; 11,08]; p = 0,0270; *Dyspnoe*: HR = 5,35 [1,48; 19,34]; p = 0,0105). Auch für die Symptomskala zur *finanziellen Belastung* zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Pegcetacoplan (65,7 % vs. 27,8 %; HR = 2,73 [1,03; 7,25]; p = 0,0433). Die Ergebnisse der patientenberichteten Endpunkte *FACIT-Fatigue-Skala* und *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* stellen somit einen Hinweis auf einen Zusatznutzen von geringem bis erheblichem Ausmaß dar.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die hohe Wirksamkeit von Pegcetacoplan spiegelt sich auch in den Ergebnissen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität über die patientenberichteten Fragebögen EORTC QLQ-C30 und die *Linear Analogue Self-Assessment (LASA)-Skala* wider.

So konnte für die *Zeit bis zur Verbesserung des EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen* um eine MCID von ≥ 10 Punkten zugunsten von Pegcetacoplan bei den Skalen *Rollenfunktion* (54,3 % vs. 16,7 %; HR = 5,28 [1,54; 18,18]; p = 0,0083), *Emotionale Funktion* (54,3 % vs. 22,2 %; HR = 4,92 [1,65; 14,66]; p = 0,0042), *Physische Funktion* (54,3 % vs. 22,2 %; HR = 4,07 [1,37; 12,15]; p = 0,0117) und *Soziale Funktion* (54,3 % vs. 33,3 %; HR = 2,58 [1,00; 6,64]; p = 0,0490) aufgezeigt werden. Im Einklang hiermit wurden beim LASA-Score signifikante Vorteile zugunsten von Pegcetacoplan bei der *Zeit bis zur Verbesserung des LASA-Scores* um eine MCID von ≥ 15 % der Skalenspannweite für das *Aktivitätslevel* (57,1 % vs. 11,1 %; HR = 5,36 [1,24; 23,17]; p = 0,0245) und die *Fähigkeit alltägliche Aktivitäten durchzuführen* (57,1 % vs. 22,2 %; HR = 3,32 [1,12; 9,77]; p = 0,0298) sowie letztlich auch für den *Gesamtscore* (48,6 % vs. 5,6 %; HR = 9,11 [1,19; 69,52]; p = 0,0331) belegt. Diese Ergebnisse, der Nutzendimension *Gesundheitsbezogene Lebensqualität* zeigen eine beträchtliche und klinisch relevante Verbesserung in der Krankheitslast der Patienten unter Behandlung mit Pegcetacoplan und deuten auf einen Zusatznutzen von beträchtlichem bis erheblichem Ausmaß gegenüber der Vergleichstherapie hin.

Sicherheit

In der RCP der PRINCE-Studie lagen bei keiner Analyse zu den *Unerwünschten Ereignissen (UE)* statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Während der PRINCE-Studie trat in beiden Behandlungsarmen jeweils ein Todesfall auf. Ein Patient im Kontrollarm verstarb an einer Kombination verschiedener UE (u. a. *Thrombozytopenie, Atemstillstand, septischer Schock*), während ein Patient im Pegcetacoplan-Arm während des *Safety Follow-Up* einen septischen Schock erlitt, an dem er verstarb. Keiner der beiden Vorfälle konnte mit der Studienmedikation in Verbindung gebracht werden.

Auf Basis dieser Ergebnisse zur Sicherheit kann kein Zusatznutzen oder Schaden für die Therapie mit Pegcetacoplan gegenüber der Vergleichstherapie belegt werden.

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

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

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
B	Nicht vorbehandelte erwachsene PNH-Patienten, die eine hämolytische Anämie haben.	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

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

Der medizinische Nutzen und der medizinische Zusatznutzen von Pegcetacoplan (Aspaveli®) für die Behandlung nicht vorbehandelter erwachsener PNH-Patienten, die eine hämolytische Anämie haben, gilt gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V durch die Zulassung aufgrund des OD-Status von Pegcetacoplan als belegt. Für die Beleglage und Quantifizierung des medizinischen Zusatznutzens von Pegcetacoplan im vorliegenden Anwendungsgebiet werden gemäß § 35b Abs. 1 SGB V patientenrelevante Endpunkte aus den Nutzendimensionen *Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität* und *Sicherheit* herangezogen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Die Behandlung der PNH mit Pegcetacoplan zeigte in der PRINCE-Studie im Vergleich zur SoC-Therapie eine deutlich bessere Wirksamkeit hinsichtlich:

- der Stabilisierung des Hb-Wertes sowie des Hb-Ansprechens und der Hb-Wert-Normalisierung
- der Veränderung des LDH-Wertes und der LDH-Wert-Normalisierung
- der Transfusionsfreiheit
- der Linderung der Fatigue
- der Verbesserung der Lebensqualität

bei einem mit der SoC-Therapie vergleichbaren Nebenwirkungsprofil.

Die PNH ist durch eine chronische Hämolyse charakterisiert, die zu lebensbedrohlichen Anämien führen kann und Transfusionen unvermeidbar macht. Therapienaive Patienten weisen jedoch selbst unter Therapie mit C5-Inhibitoren weiterhin einen Bedarf an zusätzlichen Transfusionen auf (bis zu 36 % der Patienten). Dies verdeutlicht den therapeutischen Bedarf an effektiven Therapiealternativen für nicht vorbehandelte erwachsene PNH-Patienten, die eine hämolytische Anämie haben.

Die PRINCE-Studie belegt, dass unter Pegcetacoplan eine erheblich höhere Transfusionsfreiheit bei den PNH-Patienten als unter einer SoC-Therapie ohne Komplementinhibitoren erreicht wird (91,4 % vs. 5,6 %). Die Vermeidung von Transfusionen wird als relevanter und anzustrebender Therapieerfolg gewertet und insbesondere die langfristige Transfusionsfreiheit ist für den Patienten von hoher Relevanz, da das Risiko von Folgekomplikationen durch die Vermeidung von Transfusionen nachhaltig verringert werden kann und die Lebensqualität gesteigert wird.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

PNH-Patienten haben einen erworbenen Gendefekt in den blutbildenden Stammzellen des Knochenmarks, wodurch es zur Hämolyse der Erythrozyten kommt. Die Hämolyse kann sowohl intravasal als auch extravasal stattfinden und beide Wege werden durch Pegcetacoplan gehemmt, wodurch anämische Hb-Werte im Serum normalisiert werden konnten. Dadurch konnte eine patientenrelevante Verbesserung der Krankheitslast der PNH erreicht werden. Das Therapieansprechen bei PNH-Patienten wird neben dem Hb-Wert auch anhand des LDH-Wertes und der Retikulozytenzahl beurteilt. Die Behandlung mit Pegcetacoplan zeigte eine rasche Verbesserung des LDH-Wertes bis zu einer Normalisierung bei 65,7 % der Patienten unter Pegcetacoplan. Der LDH-Wert gilt als Indikator für die intravasale Hämolyse. Diese Ergebnisse unterstreichen somit, dass bei einer Behandlung mit Pegcetacoplan die intravasale Hämolyse stark vermindert wird. Bei 60,0 % der Patienten unter Pegcetacoplan konnte eine Normalisierung der Retikulozytenzahl beobachtet werden; ein Indikator für die intra- und extravasale Hämolyse. Der Einfluss von Pegcetacoplan auf diese beiden Laborparameter unterstützt die Beobachtung, dass Pegcetacoplan eine inhibierende Wirkung sowohl auf die intra- als auch auf die extravasale Hämolyse hat und somit eine umfassende und anhaltende Kontrolle der Hämolyse bietet.

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

Das Nebenwirkungsprofil von Pegcetacoplan ist im Gesamtbild mit dem von der SoC-Therapie (ohne Komplementinhibitoren) vergleichbar. Pegcetacoplan weist somit ein gut kontrollierbares Sicherheitsprofil auf.

Fazit

Durch die Erstzulassung von Pegcetacoplan am 13.12.2021 (PEGASUS-Studie) ist bereits eine relevante Verbesserung der Versorgungssituation in Deutschland für erwachsene Patienten mit PNH, die nach Behandlung mit einem C5-Inhibitor für mindestens drei Monate nach wie vor anämisch sind, erreicht worden. Der hohe Stellenwert von Pegcetacoplan für die Behandlung von PNH-Patienten wird auch im Rahmen der DGHO-Leitlinie deutlich zum Ausdruck gebracht: So sehen die Autoren der Leitlinie für die Studienpopulation der PEGASUS-Studie (direkt vergleichende Studie zwischen Pegcetacoplan und Eculizumab) eine klare Überlegenheit von Pegcetacoplan im Vergleich zu Eculizumab bei der Verbesserung der Anämie, der Transfusionsfreiheit und auch hinsichtlich der Lebensqualität der Patienten.

Für Patienten, die noch nicht mit einem C5-Inhibitor vorbehandelt waren, verblieb jedoch eine Versorgungslücke. Therapienaive PNH-Patienten erlangen mit der Indikationserweiterung von Pegcetacoplan nun erstmals die Möglichkeit neben der intravasalen Hämolyse direkt zu Therapiebeginn auch die extravasale Hämolyse effizient behandeln zu können, was eine signifikant verbesserte Krankheitskontrolle, Transfusionsfreiheit und eine Verbesserung ihrer Lebensqualität nach sich zieht. Durch die Indikationserweiterung um nicht vorbehandelte erwachsene PNH-Patienten, die eine hämolytische Anämie haben, wird eine relevante Versorgungslücke geschlossen.

Für die Patientenpopulation im Anwendungsgebiet ergibt sich aufgrund der hohen Effektivität bezüglich des Erreichens relevanter Therapieziele in Kombination mit einem gut kontrollierbaren Sicherheitsprofil für das vorliegende Anwendungsgebiet von Pegcetacoplan im Vergleich zur Kontrolltherapie insgesamt ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

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

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

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

Die PNH ist eine potenziell lebensgefährliche Erkrankung des Blutes, welche durch einen erworbenen Gendefekt in den blutbildenden Stammzellen des Knochenmarks ausgelöst wird. Im Laufe der Erkrankung werden primär Erythrozyten durch unregulierte Aktivierung des Komplementsystems zerstört, was zu einer chronischen Hämolyse führt.

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

Mit der Zulassungserweiterung am 06.05.2024 von Pegcetacoplan, steht der C3-Inhibitor nun für alle symptomatischen PNH-Patienten und somit auch als Therapieoption für nicht vorbehandelte erwachsene PNH-Patienten, die eine hämolytische Anämie haben, zur Verfügung. Gemäß der derzeitigen DGHO-Leitlinie (Stand: Juni 2023), welche sich aktuell noch an der Erstzulassung von Pegcetacoplan bei vorbehandelten PNH-Patienten orientiert, ist die bisherige Standardbehandlung bei therapienaiven, symptomatischen Patienten mit hämolytischer Anämie die Behandlung mit einem C5-Inhibitor (Eculizumab bzw. Ravulizumab) in Kombination mit supportiven Therapiemaßnahmen. Die DGHO-Leitlinie empfiehlt die Behandlung mit Pegcetacoplan bisher nur beim Vorliegen einer symptomatischen Anämie mit oder ohne Transfusionsbedarf für mindestens drei Monate unter Therapie mit C5-Inhibitoren bei gleichzeitig bestehender signifikanter Retikulozytose und Hämolysezeichen. Durch die Zulassungserweiterung wird den Patienten von nun an ein direkter Zugang zu der C3-Inhibition durch Pegcetacoplan ermöglicht, sodass erstmals bereits bei Therapiebeginn die Hemmung der extravasalen sowie intravasalen Hämolyse erzielt werden kann.

Die im vorliegenden Dossier betrachtete Zielpopulation von Pegcetacoplan umfasst das Anwendungsgebiet nicht vorbehandelter erwachsener PNH-Patienten, die eine hämolytische Anämie haben.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Vor der Zulassungserweiterung am 06.05.2024 stand Pegcetacoplan nur erwachsenen PNH-Patienten, die nach Behandlung mit einem C5-Inhibitor für mindestens drei Monate nach wie vor anämisch sind, zur Verfügung. Die bisherige Standardbehandlung bei therapienaiven, symptomatischen Patienten mit hämolytischer Anämie ist die Behandlung mit einem C5-Inhibitor (Eculizumab bzw. Ravulizumab) in Kombination mit supportiven Therapiemaßnahmen (Erythrozyten-Substitution, Gabe von Folsäure und Vitamin B12, orale Eisenapplikation oder Gabe von Antikoagulantien) zur weiteren Symptombehandlung.

Durch die Zulassung der C5-Inhibitoren konnte bei PNH-Patienten eine deutliche Therapieverbesserung gegenüber den nichtmedikamentösen Therapieoptionen erreicht werden. Dies ist insbesondere auf die verringerte Thromboseneigung und die verminderte Sterblichkeitsrate der Patienten zurückzuführen. Allerdings zeigt sich oftmals ein teils suboptimales oder partielles Therapieansprechen unter C5-Inhibition: Lediglich 15 % der Patienten erreichen ein vollständiges Therapieansprechen (definiert als transfusionsfrei und nicht anämisch innerhalb der letzten sechs Monate). Aufgrund der mangelnden Kontrolle der C5-Inhibitoren auf die extravasale Hämolyse und der damit einhergehenden Symptomatik und eingeschränkten Lebensqualität besteht für nicht vorbehandelte PNH-Patienten ein hoher Bedarf an einer Therapiealternative, die eine stabile und langfristige Verbesserung der Lebensqualität für die Patienten erzielt.

Pegcetacoplan ist der bisher einzige zugelassene C3-Inhibitor, der sowohl die intra- als auch extravasale Hämolyse kontrolliert. In der PRINCE-Studie konnte belegt werden, dass Pegcetacoplan im Vergleich zu einer SoC-Therapie (ohne Komplementinhibitoren) eine erheblich höhere Transfusionsfreiheit erzielt. Damit einhergehend sind auch die *Hämoglobin-* und *LDH-Wert-assoziierten Endpunkte (Stabilisierung des Hb-Wertes, Hb-Ansprechen, Hb-Wert-Normalisierung und LDH-Wert-Normalisierung)* unter Pegcetacoplan-Behandlung deutlich verbessert als unter SoC-Therapie. Die höhere Transfusionsfreiheit als auch die positiven Effekte auf den Hb-Wert zeigen sich auch in der nachhaltigen Symptom- und Lebensqualitätsverbesserung. Diese Ergebnisse werden auch durch die Daten einer Langzeitstudie zur Wirksamkeit und Sicherheit von Pegcetacoplan für PNH-Patienten mit einer Dauer von 48 Wochen bestätigt. Dabei zeigte sich, dass 90 % der nicht vorbehandelten PNH-Patienten sowie 83,2 % der gesamten PNH-Patienten (vorbehandelt und nicht vorbehandelte Patienten) über die Dauer der gesamten Studie keine Transfusionen unter der Behandlung von Pegcetacoplan benötigten. Lediglich 2,2 % der Studienteilnehmer (n = 3 von 137) brachen die Therapie aufgrund eines Unerwünschten Ereignisses und 0,7 % aufgrund eines Todesfalls, welcher nicht in Verbindung mit der Pegcetacoplan Behandlung stand, ab. Die Ergebnisse der Langzeitstudie bestätigen hierbei erneut die Wirksamkeit und das günstige Sicherheitsprofil von Pegcetacoplan.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Durch die Zulassung der Indikationserweiterung um nicht vorbehandelte PNH-Patienten steht Pegcetacoplan nun als hoch wirksame und sichere Therapieoption allen erwachsenen PNH-Patienten, die eine hämolytische Anämie haben, unmittelbar zu Therapiebeginn zur Verfügung. Die Behandlungslücke, welche aktuell durch fehlende medikamentöse Behandlungsoptionen zur Kontrolle der extravasalen Hämolyse verbleibt, wird somit durch Pegcetacoplan geschlossen.

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

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

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
B	Nicht vorbehandelte erwachsene PNH-Patienten, die eine hämolytische Anämie haben.	199 - 254 (100 - 426)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
B	Nicht vorbehandelte erwachsene PNH-Patienten, die eine hämolytische Anämie haben.	Nicht vorbehandelte erwachsene PNH-Patienten, die eine hämolytische Anämie haben.	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen	199 - 254 (100 - 426)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

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

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
B	Nicht vorbehandelte erwachsene PNH-Patienten, die eine hämolytische Anämie haben.	376.220,22 €€

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

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
B	Nicht vorbehandelte erwachsene PNH-Patienten, die eine hämolytische Anämie haben.	nicht zutreffend ^b	nicht zutreffend ^b	nicht zutreffend ^b

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

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

Art der Anwendung

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

Pegcetacoplan ist durch Infusion in das Abdomen, den Oberschenkel oder die Oberarme zu verabreichen. Die Infusionsstellen sollten regelmäßig gewechselt werden und mindestens 7,5 cm voneinander entfernt sein.

Dosierung

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

Das Dosierungsschema kann auf 1.080 mg alle drei Tage geändert werden (z. B. Tag 1, Tag 4, Tag 7, Tag 10, Tag 13 usw.), wenn ein Patient einen LDH-Spiegel von mehr als dem zweifachen der oberen Normgrenze hat. Im Falle einer Dosiserhöhung sollte der LDH-Spiegel über mindestens vier Wochen zweimal wöchentlich kontrolliert werden.

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

Anforderungen vor Behandlungsbeginn

Die Verabreichung von Pegcetacoplan erfolgt nur dann, wenn der Patient gegen *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* und *Haemophilus influenzae* geimpft ist und/oder eine Antibiotikaphylaxe in Übereinstimmung mit den nationalen Richtlinien erhält.

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

Gegenanzeigen

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

Weitere Informationen

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

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

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen ist keine Dosisanpassung erforderlich.

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

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

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