

Dokumentvorlage, Version vom  
16.03.2018/16.08.2018

## **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Pegcetacoplan (Aspaveli®)*

Swedish Orphan Biovitrum GmbH

### **Modul 3 B**

*Nicht vorbehandelte erwachsene PNH-Patienten, die eine  
hämolytische Anämie haben*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,  
Anzahl der Patienten mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen,  
Kosten der Therapie für die GKV,  
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte  
Anwendung

Stand: 31.05.2024

# Inhaltsverzeichnis

|  | Seite    |
|--|----------|
| <b>Tabellenverzeichnis</b> .....   | <b>2</b> |
| <b>Abbildungsverzeichnis</b> .....   | <b>4</b> |
| <b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....   | <b>5</b> |
| <b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....  | <b>9</b> |
| 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....  | 10       |
| 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....   | 11       |
| 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....   | 11       |
| 3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....  | 12       |
| 3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....   | 12       |
| 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....   | 14       |
| 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....  | 14       |
| 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....   | 34       |
| 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....  | 43       |
| 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....  | 64       |
| 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem<br>Zusatznutzen.....   | 71       |
| 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....  | 72       |
| 3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....   | 73       |
| 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....   | 84       |
| 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....  | 84       |
| 3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die<br>zweckmäßige Vergleichstherapie.....  | 88       |
| 3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen<br>Vergleichstherapie.....   | 89       |
| 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....  | 91       |
| 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....   | 95       |
| 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....  | 96       |
| 3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....  | 99       |
| 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....   | 99       |
| 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....   | 103      |
| 3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....   | 103      |
| 3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....  | 107      |
| 3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz<br>des Arzneimittels.....  | 108      |
| 3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....  | 110      |
| 3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....   | 111      |
| 3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....  | 111      |
| 3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....   | 112      |
| 3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen<br>Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b<br>Satz 5 SGB V..... | 113      |
| 3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....   | 114      |

**Tabellenverzeichnis**

|  | <b>Seite</b> |
|--|--------------|
| Tabelle 3-1: Klassifikationen der PNH .....  | 24           |
| Tabelle 3-2: Kriterien des Therapieansprechens unter Anti-Komplement-Therapie.....   | 30           |
| Tabelle 3-3: Literaturangaben zur regionalen bzw. globalen Prävalenz der PNH.....  | 45           |
| Tabelle 3-4: Hochrechnung der 1-Jahres-Prävalenz für die deutsche Gesamtbevölkerung im Jahr 2019 .....   | 48           |
| Tabelle 3-5: 1-Jahres-Prävalenz – Alters- und geschlechtsspezifische Hochrechnung für die deutsche Gesamtbevölkerung im Jahr 2019 .....  | 50           |
| Tabelle 3-6: Literaturangaben zur regionalen bzw. globalen Inzidenz der PNH.....   | 51           |
| Tabelle 3-7: Hochrechnung der 1-Jahres-Inzidenz für die deutsche Gesamtbevölkerung im Jahr 2019 .....  | 54           |
| Tabelle 3-8: 1-Jahres-Inzidenz – Alters- und geschlechtsspezifische Hochrechnung für die deutsche Gesamtbevölkerung im Jahr 2019 .....   | 55           |
| Tabelle 3-9: Sensitivitätsanalyse zur Hochrechnung der 1-Jahres-Prävalenz und 1-Jahres-Inzidenz für die deutsche Gesamtbevölkerung im Jahr 2019 .....                          | 57           |
| Tabelle 3-10: Entwicklung und Prognose der 1-Jahres-Prävalenz in der deutschen Gesamtbevölkerung.....  | 60           |
| Tabelle 3-11: Entwicklung und Prognose der 1-Jahres-Inzidenz in der deutschen Gesamtbevölkerung.....   | 62           |
| Tabelle 3-12: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....   | 64           |
| Tabelle 3-13: Anzahl der PNH-Patienten im internationalen PNH-Register mit einer HDA..   | 68           |
| Tabelle 3-14: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....   | 72           |
| Tabelle 3-15: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....  | 85           |
| Tabelle 3-16: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....  | 87           |
| Tabelle 3-17: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....   | 88           |
| Tabelle 3-18: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....   | 90           |
| Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) ..... | 91           |
| Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....  | 94           |
| Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) ....        | 94           |

Tabelle 3-22: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)..... 95

Tabelle 3-23: EU-Risk-Management-Plan – vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung..... 110

Tabelle 3-24: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind..... 113

**Abbildungsverzeichnis**

|   | <b>Seite</b> |
|---|--------------|
| Abbildung 3-1: GPI-verankerte Oberflächenproteine auf Zellen ohne GPI-Defekt und GPI-defizienten Zellen .....   | 15           |
| Abbildung 3-2: Schematischer Verlauf des Komplementsystems .....  | 18           |
| Abbildung 3-3: Änderung der Urinfarbe im Tagesverlauf.....  | 21           |
| Abbildung 3-4: Fließschema für die Therapie von PNH-Patienten gemäß der Onkopedia Leitlinie Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie der DGHO .....        | 27           |
| Abbildung 3-5: Wirkmechanismus der C5-Inhibitoren Eculizumab und Ravulizumab auf das Komplementsystem.....  | 36           |
| Abbildung 3-6: Wirkmechanismus der C5-Inhibitoren Eculizumab und Ravulizumab (A) und des C3-Inhibitors Pegcetacoplan (B) auf das Komplementsystem ..... | 41           |
| Abbildung 3-7: Ermittlung der 1-Jahres-Prävalenz in der InGef-Forschungsdatenbank im Jahr 2019 .....  | 47           |
| Abbildung 3-8: Ermittlung der 1-Jahres-Inzidenz in der InGef-Forschungsdatenbank im Jahr 2019 .....   | 52           |
| Abbildung 3-9: Entwicklung und Prognose der 1-Jahres-Prävalenz in der deutschen Gesamtbevölkerung.....  | 61           |
| Abbildung 3-10: Entwicklung und Prognose der 1-Jahres-Inzidenz in der deutschen Gesamtbevölkerung.....  | 63           |
| Abbildung 3-11: Vorgehen zur Herleitung der Zielpopulation von Pegcetacoplan sowie der GKV-Zielpopulation von Pegcetacoplan .....                       | 65           |

**Abkürzungsverzeichnis**

| <b>Abkürzung</b> | <b>Bedeutung</b>   |
|------------------|--|
| µg               | Mikrogramm   |
| §                | Paragraf   |
| %                | Prozent  |
| ®                | <i>Registered</i>  |
| €                | Euro   |
| AA               | Aplastische Anämie   |
| Abs.             | Absatz   |
| AM-NutzenV       | Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung  |
| ATC-Code         | Anatomisch-Therapeutisch-Chemische-Code  |
| AVP              | Apothekenverkaufspreis   |
| BMF              | Knochenmarkversagenssyndrom ( <i>Bone Marrow Failure</i> )                                       |
| bzw.             | Beziehungsweise  |
| C                | Komplementkomponente ( <i>Complement Component</i> )   |
| °C               | Grad Celsius   |
| ca.              | Circa  |
| CD               | <i>Cluster of Differentiation</i>  |
| CD55             | <i>Complement Decay Accelerating Factor (DAF)</i>  |
| CD59             | <i>Membrane Inhibitor of Reactive Lysis (MIRL)</i>   |
| CHMP             | Ausschuss für Humanarzneimittel ( <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i> )        |
| cm               | Zentimeter   |
| COMP             | Ausschuss für Arzneimittel für seltene Leiden ( <i>Committee for Orphan Medicinal Products</i> ) |
| COVID-19         | <i>Corona Virus Disease 2019</i>   |
| DGHO             | Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie                                |
| d. h.            | Das heißt  |
| dl               | Deziliter  |
| dt.              | Deutsch  |
| EBM              | Einheitlicher Bewertungsmaßstab  |
| EG               | Europäische Gemeinschaft   |

| <b>Abkürzung</b> | <b>Bedeutung</b>  |
|------------------|---|
| EK               | Erythrozytenkonzentrat  |
| EMA              | Europäische Arzneimittel-Agentur ( <i>European Medicines Agency</i> )   |
| EORTC QLQ-C30    | <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30</i>   |
| EPAR             | <i>European Public Assessment Report</i>  |
| et al.           | Und andere ( <i>et alii; et aliae; et alia</i> )  |
| EU               | Europäische Union   |
| EURD             | <i>European Union Reference Dates</i>   |
| F                | Frankreich  |
| FACIT            | <i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy</i>   |
| Fc-Fragment      | Kristallisierbares Fragment ( <i>Fragment, crystallizable</i> )   |
| g                | Gramm   |
| GB               | Großbritannien  |
| G-BA             | Gemeinsamer Bundesausschuss   |
| ggf.             | Gegebenenfalls  |
| GKV              | Gesetzliche Krankenversicherung   |
| GlcNAc           | N-Acetylglucosamin  |
| GmbH             | Gesellschaft mit beschränkter Haftung   |
| GPI              | Glykosylphosphatidylinositol  |
| Halbs.           | Halbsatz  |
| Hb               | Hämoglobin  |
| HDA              | Hohe Krankheitslast ( <i>High Disease Activity</i> )  |
| HI-Virus         | Humanes Immundefizienz-Virus  |
| ICD-10-GM        | Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision ( <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems-10)-German Modification</i> |
| IFN $\gamma$     | Interferon- $\gamma$  |
| IgG              | Immunglobulin G   |
| IgM              | Immunglobulin M   |
| InGef            | Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin   |
| IQWiG            | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  |
| IU               | <i>International Unit</i>   |

| <b>Abkürzung</b> | <b>Bedeutung</b>  |
|------------------|---|
| i. v.            | Intravenös  |
| k                | Fallzahl  |
| k. A.            | Keine Angaben   |
| kg               | Kilogramm   |
| KG               | Körpergewicht   |
| KI               | Konfidenzintervall  |
| LASA             | <i>Linear Analogue Self-Assessment</i>  |
| LDH              | Laktatdehydrogenase   |
| MAIC             | Indirekter adjustierter Vergleich ( <i>Matching-adjusted Indirect Comparison</i> )        |
| MAK              | Membranangriffskomplex  |
| MASP             | MBL-assoziertes Protein   |
| MAVE             | Schwerwiegendes unerwünschtes vaskuläres Ereignis ( <i>Major Adverse Vascular Event</i> ) |
| MBL              | Mannose-bindendes Lektin  |
| MDS              | Myelodysplastisches Syndrom   |
| mg               | Milligramm  |
| Mio.             | Million   |
| min              | Minute  |
| mind.            | Mindestens  |
| ml               | Milliliter  |
| Morbi-RSA        | Morbiditätsorientierter Risikostrukturausgleich   |
| MSO              | Microsoft-Office  |
| M2Q              | Mindestens zwei Quartale  |
| n                | Anzahl der Individuen in der Stichprobe   |
| N                | Anzahl der Individuen in der Grundgesamtheit  |
| NA               | Nicht verfügbar ( <i>Not Available</i> )  |
| NCT              | <i>National Clinical Trial</i>  |
| nl               | Nanoliter   |
| NO               | Stickstoffmonoxid   |
| Nr.              | Nummer  |
| OD               | Arzneimittel für seltene Leiden ( <i>Orphan Drug</i> )                                    |



| <b>Abkürzung</b> | <b>Bedeutung</b>   |
|------------------|--|
| o. g.            | Oben genannt   |
| OPS              | Operationen- und Prozedurenschlüssel   |
| PBM              | <i>Patient Blood Management</i>  |
| PEG              | Polyethylenglykol  |
| PI               | Phosphatidylinositol   |
| <i>PIG-A</i>     | <i>Phosphatidylinositol-Glykan Klasse A</i>  |
| PNH              | Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie  |
| PSUR             | Periodische Berichte zur Aktualisierung der Sicherheit ( <i>Periodic Safety Update Reports</i> ) |
| PZN              | Pharmazentralnummer  |
| RCP              | Randomisierte kontrollierte Phase ( <i>Randomized Controlled Phase</i> )                         |
| RMP              | <i>Risk-Management-Plan</i>  |
| s. c.            | Subkutan   |
| SGB              | Sozialgesetzbuch   |
| T                | Thymus   |
| TNF $\alpha$     | Tumornekrosefaktor- $\alpha$   |
| u. a.            | Unter anderem  |
| UDP              | Uridindiphosphat   |
| ULN              | Obere Normgrenze ( <i>Upper Limit of Normal</i> )  |
| USA              | Vereinigte Staaten von Amerika ( <i>United States of America</i> )                               |
| vgl.             | Vergleiche   |
| vs.              | Versus   |
| w & w.           | Abwartendes Verhalten ( <i>Watch and Wait</i> )  |
| z. B.            | Zum Beispiel   |
| zVT              | Zweckmäßige Vergleichstherapie   |

### 3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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.

### 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

### 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.*

Pegcetacoplan (Aspaveli®) ist zugelassen als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die eine hämolytische Anämie haben. [1].

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, erfolgte die Beschlussfassung zur Nutzenbewertung bereits am 15.09.2022 (Vorgangsnummer 2022-04-01-D-770) [2], sodass sich das vorliegende Dossier ausschließlich auf die Indikationserweiterung bezieht.

Auf Basis der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16.12.1999 hat Pegcetacoplan für das Anwendungsgebiet der PNH am 22.05.2017 den *Orphan Drug* (OD)-Status durch die Europäische Kommission erhalten [3]. Der OD-Status wurde durch den Ausschuss für Arzneimittel für seltene Leiden (*Committee for Orphan Medicinal Products*, COMP) im Rahmen der Zulassungserweiterung erneut bestätigt [4]. Gemäß § 35a Absatz (Abs.) 1 Satz 11 1. Halbsatz (Halbs.) Sozialgesetzbuch (SGB) V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung von Pegcetacoplan (Aspaveli®) vom 06. Mai 2024 als belegt [5, 6]. Für Pegcetacoplan ist daher keine zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) zu benennen. Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens erfolgt auf Grundlage der PRINCE-Zulassungsstudie.

### 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).*

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V gilt der medizinische Nutzen und der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung aufgrund des OD-Status des Arzneimittels als belegt [6]. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zVT müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 2 SGB V) [6, 7].

*Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Nicht zutreffend.

### **3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Für die Angaben zur frühen Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit OD-Status wurde das SGB V sowie die Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) herangezogen [6, 7].

Angaben zum OD-Status sind der *Orphan Drug Designation* des COMP sowie den Zulassungsunterlagen der Europäischen Arzneimittel-Agentur (*European Medicines Agency*, EMA) entnommen [3, 4].

Angaben zum Anwendungsgebiet des zu bewertenden Arzneimittels Pegcetacoplan (Aspaveli®) wurden der Fachinformation entnommen [1].

### **3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Swedish Orphan Biovitrum AB. Fachinformation Aspaveli® 1.080 mg Infusionslösung [Stand: Mai 2024]. 2024.
2. G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pegcetacoplan (Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie, vorbehandelte Patienten). 2022 [Zugriff: 25.04.2024]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/812/>.
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/X/XX/XXXX. 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: 25.04.2024]. URL: [https://www.gesetze-im-internet.de/sgb\\_5/\\_35a.html](https://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/_35a.html).
7. G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [in Kraft getreten am 20. Februar 2024]. 2024.

## 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

### 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

*Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

#### Überblick der Erkrankung

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 [1, 2].

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 [3].

Bei der PNH handelt es sich um eine seltene Erkrankung. In der Literatur wird eine Inzidenz der PNH von ungefähr 0,4 bis 5,7 Neuerkrankungen pro eine Million Einwohner berichtet [4-7]. Die länderspezifische Prävalenz liegt, basierend auf Schätzungen aus Dänemark, Großbritannien (GB) und den USA, zwischen 1,8 bis 17,6 PNH-Patienten pro eine Million Einwohner [5, 7-9]. In der Onkopedia Leitlinie Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) (im Folgenden DGHO-Leitlinie) wird auf Grundlage von Daten aus Großbritannien und Frankreich die Inzidenz mit 1,3 PNH-Patienten pro eine Million Einwohner und die Prävalenz mit 16 PNH-Patienten pro eine Million Einwohner angegeben [10]. Der Großteil der Patienten ist bei Diagnosestellung zwischen 24 bis 51 Jahre alt [3, 5, 11].

### Pathomechanismus der PNH

Die Ursache der PNH ist eine somatische Mutation des X-chromosomal lokalisierten *Phosphatidylinositol-Glykane Klasse A (PIG-A)*-Gens in den blutbildenden Stammzellen des Knochenmarks. Aufgrund der Lokalisation auf dem X-Chromosom ist eine einzige somatische Mutation ausreichend, um den Defekt auf zellulärer Ebene zu erzeugen. Die Hauptfunktion des Glykolipids Glykosylphosphatidylinositol (GPI) ist die kovalente Bindung von Oberflächenproteinen an die extrazelluläre Plasmamembran, weshalb es auch als GPI-Anker bezeichnet wird [12]. Eine *PIG-A*-Mutation resultiert somit in einer Mangelexpression verschiedenster Moleküle auf der Oberfläche hämatopoetischer Stammzellen und den daraus abgeleiteten Zelllinien (Erythrozyten, Granulozyten, Monozyten, Lymphozyten und Thrombozyten) (Abbildung 3-1). Ohne einen funktionsfähigen GPI-Anker weisen die betroffenen Zellen einen Mangel an GPI-verankerten Proteinen auf [13]. Zu den GPI-verankerten Proteinen zählen essenzielle Komplementregulatoren auf der Oberfläche von Erythrozyten. Bei der PNH werden primär Erythrozyten durch unregulierte Aktivierung des Komplementsystems zerstört, was zu einer chronischen Hämolyse führt.

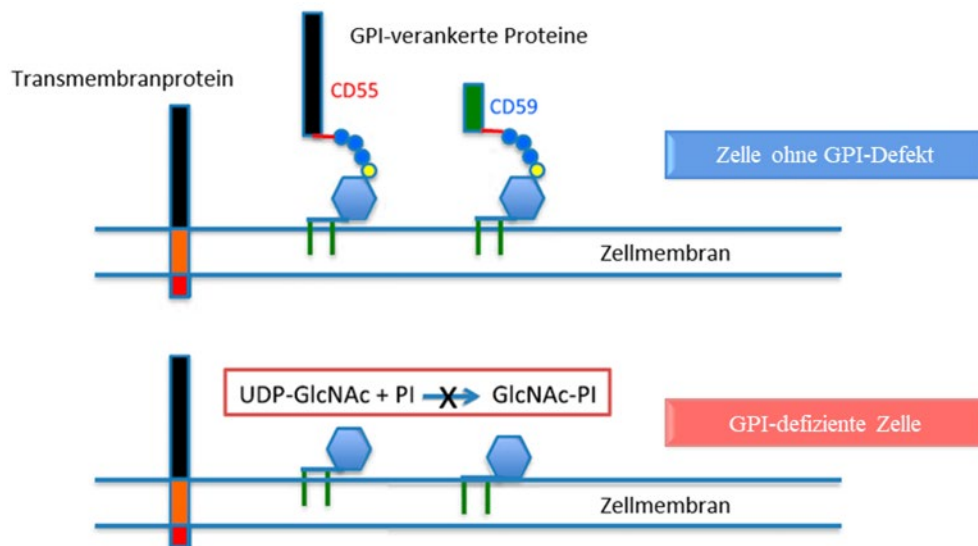


Abbildung 3-1: GPI-verankerte Oberflächenproteine auf Zellen ohne GPI-Defekt und GPI-defizienten Zellen

Quelle: Eigene Abbildung modifiziert nach Parker et al. 2016 [14].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



Da die PNH im Laufe des Lebens erworben wird, sind nicht alle Stammzellen betroffen und es verbleiben gesunde Zellen im Knochenmark. Hierdurch ergibt sich ein Mosaik aus GPI-defizienten Zellen und Zellen ohne GPI-Defekt [15]. Den davon abgeleiteten prozentualen Anteil GPI-defizienter Zellen im peripheren Blut bezeichnet man als PNH-Klon. Ein PNH-Klon kann dabei nur wenige bis hin zur Mehrzahl aller Blutzellen ausmachen [16]. Da lediglich einzelne mutierte Stammzellen den Phänotyp der PNH nicht hinreichend erklären können, wird davon ausgegangen, dass bei PNH-Patienten die GPI-defizienten Stammzellen einen intrinsischen Wachstumsvorteil gegenüber gesunden Stammzellen zeigen, welcher zu einer daraus resultierenden Expansion des PNH-Klons führen kann. Für die Expansion des PNH-Klons spielen mehrere Faktoren eine Rolle. Zum einen kann der Wachstumsvorteil durch weitere genetische Veränderungen begünstigt und somit die klonale Dominanz der mutierten Stammzellen im Knochenmark gefördert werden [17]. Auf der anderen Seite gibt es Risikofaktoren, welche den Selektionsdruck hämatopoetischer Stammzellen erhöhen. Dazu zählen apoptotischer Stress wie beispielsweise Hypersensitivität gegenüber dem Tumornekrosefaktor- $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) oder Interferon- $\gamma$  (IFN $\gamma$ ), Immunsuppression, T-Zell-vermittelte Autoimmunerkrankungen sowie eine Verringerung des Pools gesunder hämatopoetischer Stammzellen, z. B. durch eine aplastische Anämie (AA) [15, 18, 19].

### ***Exkurs: Komplementsystem***

Das Komplementsystem ist ein Teil der angeborenen Immunantwort. Es besteht aus diversen Plasmaproteinen und ist hauptsächlich für die Abwehr von Mikroorganismen verantwortlich, wobei der Abwehrmechanismus auf der Erkennung von Fremdorganismen und anschließender Zellyse der betroffenen Zellen beruht. Das Komplementsystem stellt somit das zentrale Bindeglied zwischen der angeborenen, unspezifischen Immunantwort und der humoralen, adaptiven Immunreaktion dar. Es gibt drei unterschiedliche Wege, auf denen das Komplementsystem aktiviert werden kann: den klassischen Weg, den Lektin-Weg und den alternativen Weg (Abbildung 3-2). Alle drei Aktivierungswege laufen am C3-Molekül zusammen, was zur Bildung der Aktivierungsprodukte C3a, C3b, C5a und des Membranangriffskomplexes (MAK; C5b-9) führt [20].

Der klassische Weg wird initiiert, wenn Immunkomplexe nach der Bindung von Immunglobulin G (IgG) oder Immunglobulin M (IgM) an Krankheitserreger bzw. Zielantigene gebildet werden. Der C1-Komplex, ein multimerer Komplex, der aus C1q-, C1r- und C1s-Molekülen besteht, bindet dann an das Fc-Fragment des IgG- oder IgM-Immunkomplexes. Die Aktivierung von C1s und C1r erfolgt als Folge der Bindung von C1q an das exponierte Fc-Fragment von IgG oder IgM. C1s spaltet dann C4 und C2, um die C3-Konvertase (C4bC2a im klassischen Weg) zu bilden [20].

Der Lektin-Weg wird aktiviert, wenn entweder Mannose-bindendes Lektin (MBL) oder Ficolin, welche beide im Serum als Komplexe mit MBL-assoziierten Proteinen (MASPs) zirkulieren, an Kohlenhydratanteile auf Oberflächen von Pathogenen wie Hefen, Bakterien, Parasiten und Viren binden. Die Bindung an Pathogene induziert Konformationsänderungen, die zu einer Autoaktivierung von MASP2 führen, das C4 zu C4a und C4b spaltet. C4b heftet sich an die Oberfläche der Pathogene und induziert die Bindung von C2, das wiederum von MASP2 zu C2b und C2a gespalten wird. C4b hat zusammen mit dem angehefteten C2a enzymatische Aktivität und bildet die C3-Konvertase (C4bC2a im Lektin-Weg) [20].

Der alternative Weg wird durch Kohlenhydrate, Lipide und Proteine auf für den Organismen fremden Oberflächen induziert. C3 wird ständig auf niedrigem Niveau hydrolysiert, um C3b zu bilden, das an Ziele wie Bakterien bindet. Faktor B wird dann an das gebundene C3b rekrutiert, gefolgt von Faktor D, der Faktor B spaltet, um die C3-Konvertase C3bBb zu bilden, die durch die Anwesenheit von Properdin stabilisiert wird. Properdin ist ein Protein, das von aktivierten Neutrophilen freigesetzt wird und die Konvertase stabilisiert, indem es an C3b bindet und dessen Spaltung durch die Faktoren H und I verhindert [20].

Die C3-Konvertasen C4bC2a des klassischen Weges und Lektin-Weges sowie C3bBb des alternativen Weges spalten C3, um C3a und C3b freizusetzen. C3b fungiert als Opsonin und hilft die Komplementaktivierung weiter zu verstärken sowie die nachfolgende Komplementrezeptor-vermittelte Phagozytose außerhalb des Gefäßsystems (extravasale Hämolyse) zu unterstützen [21, 22]. Darüber hinaus bildet C3b mit den C3-Konvertasen Komplexe, die die C5-Konvertasen bilden: C3bBbC3b und C4bC2aC3b. Die C5-Konvertasen spalten C5 zu C5a und C5b. Der MAK wird durch die Bindung von C6 und C7 an C5b und anschließend durch die Bindung von C8 und mehreren Molekülen von C9 an den C5bC6C7-Komplex initiiert. Der MAK bildet eine Pore in der Zellmembran, indem er sich in diese einfügt und hierdurch eine Zelllyse einleitet (intravasale Hämolyse) [20].

Zum Schutz der körpereigenen Zellen vor Angriffen des Komplementsystems befinden sich die essenziellen Komplementregulatoren *Cluster of Differentiation* (CD)55 (*Complement Decay Accelerating Factor*, DAF) und CD59 (*Membrane Inhibitor of Reactive Lysis*, MIRL) auf der Oberfläche von Erythrozyten. In gesunden Zellen beschleunigt CD55 den Zerfall der C3- und C5-Konvertasen des alternativen und klassischen Weges. Hingegen ist CD59 ein terminaler Komplementregulator, welcher C8 bindet und die Rekrutierung von C9 und die Bildung des MAK-Komplexes verhindert [23].

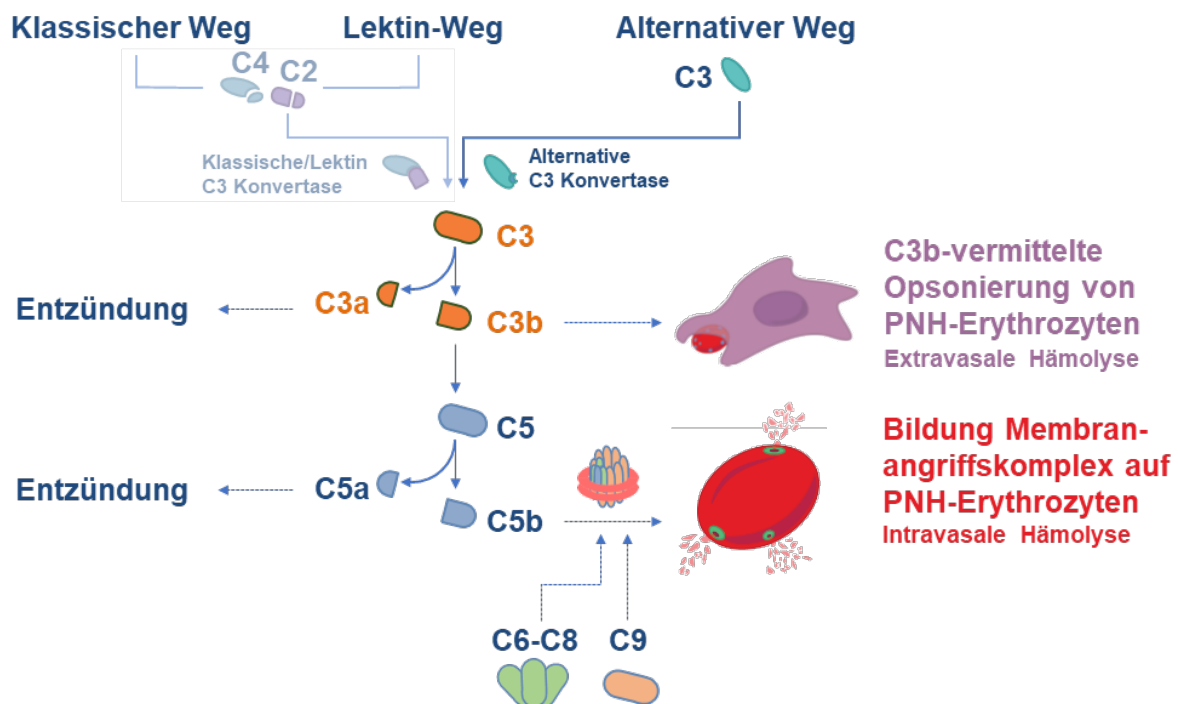


Abbildung 3-2: Schematischer Verlauf des Komplementsystems

Quelle: Eigene Abbildung modifiziert nach Merle et al. 2015 [24] und Risitano et al. 2019 [25].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

### ***Pathomechanismus der fehlenden Komplementregulation***

Bei der PNH kommt es durch den Verlust der GPI-verankerten Komplementregulatoren CD55 und CD59 zur unregulierten Aktivierung des Komplementsystems und damit zur Lyse *PIG-A*-defizienter hämatopoetischer Zelllinien, insbesondere von Erythrozyten (GPI-defiziente Zellen) [26-28]. Diese Hämolyse kann sowohl innerhalb des Gefäßsystems (intravasale Hämolyse) MAK-vermittelt stattfinden als auch außerhalb des Gefäßsystems (extravasale Hämolyse); hier insbesondere in Milz und Leber durch C3b-vermittelte Opsonierung der Erythrozyten und anschließender Phagozytose [4]. Bereits bei einem partiellen Fehlen dieser Komplementregulatoren sind Erythrozyten anfälliger für autoreaktive Proteine des Komplementsystems, was im Folgenden eine intra- oder extravasale, komplementvermittelte Hämolyse auslöst [4]. Im Allgemeinen ist die Zerstörungsrate der Erythrozyten bei der intravasalen Hämolyse höher als bei der extravasalen Hämolyse [29]. Die GPI-defizienten Zellen werden in drei Gruppen unterteilt: Erythrozyten des Typs I sind aufgrund normaler GPI-Expression in ihrer Halbwertszeit nicht beeinflusst. Erythrozyten des Typs II haben eine verminderte GPI-Expression und sind bereits anfällig für die Angriffe des Komplementsystems. GPI-defiziente Zellen des Typs III exprimieren kein GPI und sind dadurch am anfälligsten für komplementvermittelte Hämolysen [30].

Durch die komplementvermittelte Hämolyse der Erythrozyten wird Hämoglobin, der Sauerstoffträger des Blutes, freigesetzt. Hämoglobin bindet mit hoher Affinität Stickstoffmonoxid (NO), sodass durch die hohe Konzentration an freiem Hämoglobin in großem Maße freies NO im Blut verbraucht wird [31, 32]. Dies gilt als Ursache für die Mehrzahl der PNH-Symptome [33]. So spielt NO eine wichtige Rolle in der Signaltransduktion des Gefäß- und Nervensystems, aber auch als reaktive Stickstoffspezies in der unspezifischen Immunantwort [34, 35]. NO wirkt auf Muskeln und Gefäße vasodilatativ und verhindert zusätzlich die Thrombozytenaggregation und somit die Entstehung von Thrombosen [36, 37]. Im Umkehrschluss führt eine verringerte NO-Konzentration im Serum als Teil eines multifaktoriellen Prozesses zu einer erhöhten Thromboseneigung, Gefäßverengung sowie Glattmuskeldystonien einschließlich Bauch-, Rückenschmerzen und erektiler Dysfunktion [38].

Zusätzliche unmittelbare Folgen einer Hämolyse sind die Erhöhung des Laktatdehydrogenase (LDH)-Wertes und der Retikulozytenzahl im Blut. LDH ist ein intrazelluläres Enzym, das in Erythrozyten in einer hohen Konzentration auftritt. Durch intravasale Hämolyse wird die LDH ins Serum freigesetzt. Ein erhöhter LDH-Wert ist daher ein Indikator für das Vorliegen einer intravasalen Hämolyse [39]. Auch erhöht sich die Retikulozytenzahl im Serum als Folge einer intra- oder extravasalen Hämolyse [1, 40]. Retikulozyten sind Vorläuferzellen von Erythrozyten, die im Knochenmark gebildet werden. Durch die Lyse der Erythrozyten wird im Knochenmark die vermehrte Bildung von Retikulozyten (unreife Erythrozyten) angeregt, die anschließend ins Blut ausgeschwemmt werden. Der relative Anteil von Retikulozyten an der Gesamtheit der Erythrozyten ist somit ein Indikator für die Kompensation der Anämie durch das Knochenmark [14].

### **Klinische Manifestation und Krankheitsverlauf**

Die PNH ist eine chronische Erkrankung, die bis auf wenige Ausnahmen (allogene Stammzelltherapie) nicht heilbar ist und an der noch in den 1990er Jahren die Hälfte der Patienten innerhalb der ersten zehn bis 20 Jahre nach Diagnosestellung verstarben [41-43]. Aus Daten des internationalen PNH-Registers wird ersichtlich, dass fast alle PNH-Patienten (> 90 %) mindestens ein krankheitsassoziiertes Symptom zeigen. Zu den häufigsten PNH-Symptomen zählen Fatigue (80 %), Dyspnoe (45 %), Hämoglobinurie (45 %), Dysphagie (17 %) sowie erektile Dysfunktion (bei 24 % der männlichen Patienten). Schwerwiegende Komplikationen wie thrombotische Ereignisse (bis zu 44 %) und eine beeinträchtigte Nierenfunktion (43 %) sind ebenfalls häufig zu beobachtende PNH-Symptome, wobei thrombotische Ereignisse für bis zu 67 % aller Todesfälle von Patienten mit diagnostizierter PNH verantwortlich sind [44-46].

### **Hämolyse**

Die über das Komplementsystem vermittelte Hämolyse ist der zentrale Mechanismus, welcher die Morbidität und Mortalität bei PNH-Patienten bedingt [1]. Man unterscheidet zwischen dem physiologischen Abbau zum Ende der ungefähr 120-tägigen Lebenszeit der Zellen und einer unnatürlich gesteigerten Hämolyse, welche mit einer verkürzten Lebensdauer der Erythrozyten einhergeht [47]. Dabei kann es zu einer Anämie kommen, falls mehr Erythrozyten zerstört als nachgebildet werden.

Bei einer plötzlich eintretenden, massiven Auflösung der Erythrozyten spricht man von einer hämolytischen Krise, die Fieber, Schüttelfrost, einen schnellen Abfall des Hämoglobin (Hb)-Wertes, Kopf-, Bauch- und Rückenschmerzen sowie eine Hämoglobinurie mit dem Risiko eines akuten Nierenversagens verursachen kann [48].

Eine Sonderform der Hämolyse stellt die Durchbruchhämolyse unter Therapie dar. Hierbei kommt es zum erneuten Auftreten der hämolytischen Krankheitsaktivität trotz Behandlung. Die Durchbruchhämolyse kann entweder durch eine inadäquate Komplementinhibition oder durch externe Aktivierung des Komplementsystems ausgelöst werden (z. B. eine Virusinfektion). Eine Durchbruchhämolyse ist gekennzeichnet durch mindestens ein neu auftretendes oder sich verschlechterndes Symptom oder Anzeichen einer intravasalen Hämolyse (Fatigue, Hämoglobinurie, Bauchschmerzen, Dyspnoe, Anämie (Hb-Wert < 10 g/dl), schwerwiegendes unerwünschtes vaskuläres Ereignis (*Major Adverse Vascular Event*, MAVE) einschließlich Thrombose, Dysphagie oder erektile Dysfunktion) bei Vorliegen eines erhöhten LDH-Wertes ( $\geq 2 \times$  der oberen Normgrenze (*Upper Limit of Normal*, ULN)) nach vorangegangener LDH-Senkung auf < 1,5 x ULN unter Therapie [49, 50].

Durch die Hämolyse der Erythrozyten kommt es zu einer Anämie, welche durch eine verringerte Sauerstofftransportkapazität des Blutes gekennzeichnet ist und durch welche es zu einer Unterversorgung der Organe kommt. Diese Unterversorgung kann sich in Form von Blässe und Palpitationen bis hin zu Ohnmacht in patientenvariabler Ausprägung manifestieren [3, 14]. Der Körper versucht dem durch eine Steigerung der Herzfrequenz entgegenzuwirken, was nachfolgend durch die erhöhte Belastung zu Fatigue, Dyspnoe und Kopfschmerzen führt. Trotz der Hämolyse neigung bei PNH-Patienten ist die namensgebende, nächtliche Hämoglobinurie bei der Erstdiagnose nur bei 26 % der Personen nachweisbar (Abbildung 3-3). Im Umkehrschluss bedeutet dieser Umstand, dass ein Großteil der Patienten keine manifestierte Hämoglobinurie zeigt bzw. kein Bezug der Hämoglobinurie zum Tag-Nacht-Rhythmus nachweisbar ist. Es wurde jedoch eine Assoziation zwischen dem Auftreten einer Hämoglobinurie, der daraus folgenden Fatigue und dem prozentualen Anteil des PNH-Klons berichtet [38]. Das Ausmaß der Fatigue ist jedoch nicht linear an die Anämie gekoppelt, sondern korreliert mit dem Ausmaß der Hämolyse und der PNH-Klongröße [10].

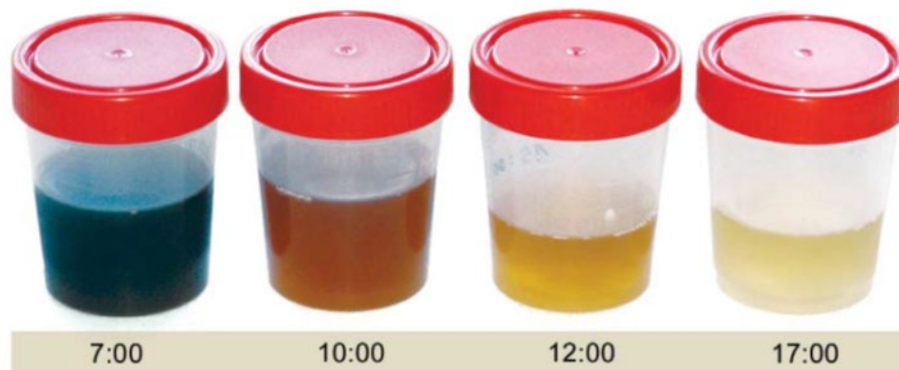


Abbildung 3-3: Änderung der Urinfarbe im Tagesverlauf

Quelle: Röth et al. 2007 [3].

### ***Thrombotische Ereignisse***

Zu den schwerwiegendsten Komplikationen und häufigsten Todesursachen im Zusammenhang mit einer PNH-Erkrankung zählen Thrombosen. Bei bis zu 44 % der PNH-Patienten tritt im Laufe der Erkrankung mindestens einmal eine Thrombose auf. Bis zu 67 % der Todesfälle mit bekannter Ursache werden durch eine Thromboembolie verursacht [45, 46]. Thrombosen bei PNH sind insbesondere an den Lebervenen (Budd-Chiari-Syndrom), an der Pfortader, den Mesenterialvenen und dem venösen Sinus des Gehirns (Sinusvenenthrombose) lokalisiert [1, 51, 52]. Weiterhin sind Thrombosen der tiefen Bein- und Armvenen dokumentiert, welche typischerweise Lungenembolien zur Folge haben. Bis zu 30,9 % aller thromboembolischen Ereignisse treten arteriell auf und können bis zu Gefäßverschlüssen an zerebralen, koronaren, viszeralen sowie retinalen Gefäßen führen [53]. Die Wahrscheinlichkeit einer Thrombose korreliert allgemein mit den klassischen PNH-Symptomen wie der Hämolyse und der Hämoglobinurie [10]. Thrombotische Ereignisse treten in der Regel sehr plötzlich klinisch in Erscheinung und selbst bei einer effektiven Antikoagulationstherapie besteht ein Rezidivrisiko [10, 46]. Anhand von abdominalen und thorakalen Schmerzen sowie Dyspnoe lassen sich bevorstehende Thrombosen frühzeitig erkennen [10, 54].

### ***NO-vermittelte Symptome***

Das durch die Hämolyse freigesetzte Hämoglobin bindet aufgrund seiner hohen Affinität große Mengen freies NO, das einen Großteil der PNH-Symptome erklärt. Dazu zählen häufig Glattmuskeldystonien einschließlich Rückenschmerzen, Bauchschmerzen und bei Männern eine erektile Dysfunktion. Ösophagusspasmen und Dysphagie wurden bei ungefähr einem Viertel der PNH-Patienten beobachtet [38]. Die NO-Depletion wird zusätzlich mit einer arteriellen Einschnürung und daraus resultierendem verringerten Blutfluss zu den Nieren, mit einhergehendem Nierenfunktionsstörung, sowie arterieller und pulmonaler Hypertension in Verbindung gebracht [4, 55]. Gehäuft treten die NO-vermittelten Symptome während hämolytischer Krisen auf, da während einer Krise über eine kurze Zeit hohe Mengen an Hämoglobin ins Serum freigesetzt werden.

### ***Langzeitfolgen***

Zusätzlich zum Auftreten der klassischen PNH-Symptome entwickeln die Patienten nicht selten auch chronische Folgeerkrankungen, insbesondere die Niere und das Blutsystem betreffend. Dazu zählen unter anderem chronische Nierenerkrankungen durch Hämosiderinablagerungen und mikrovasale Thrombosen, die zu tubulointerstitiellen Entzündungen führen können [1, 56, 57]. Bei Hämosiderin handelt es sich um einen Protein-Eisen-Komplex, der freigesetztes Eisen des Häm-Abbaus im Gewebe speichert. Hämosiderin liegt nur intrazellulär vor, wobei besonders hohe Konzentrationen in Makrophagen im Zusammenhang mit hämorrhagischen Ereignissen detektiert wurden. Das weist darauf hin, dass die Hämosiderinbildung im Rahmen der Phagozytose von Erythrozyten stattfindet [58]. Im gesunden Zustand werden kaum Hämosiderinspeicher gebildet. Im Erkrankungsfall kann Hämosiderin in bestimmten Geweben wie der Niere und der Lunge akkumulieren und nachfolgend zu Organschäden führen.

Da das Krankheitsbild der PNH auf eine Mutation der hämatopoetischen Stammzellen zurückzuführen ist, sind alle abgeleiteten Blutzelllinien von einem Mangel an GPI-verankerten Oberflächenproteinen betroffen. Langfristig kann es zu einer Knochenmarkbeeinträchtigung kommen. In Folge bildet das Knochenmark zu wenig Erythrozyten, Leukozyten und Thrombozyten, weshalb die Mehrheit der PNH-Patienten ein bestimmtes Ausmaß einer Zytopenie aufweist [59]. Dies kann sich bis hin zu einer schweren aplastischen Anämie äußern.

### **Diagnose der PNH**

Die namensgebende nächtliche Hämoglobinurie ist bei der Erstdiagnose nur bei ca. 26 % der Personen nachweisbar und kann somit nicht als zuverlässiges Diagnosekriterium herangezogen werden [10].

Die Basisdiagnostik bei Verdacht auf PNH besteht aus einer ausführlichen Familien- und Eigenanamnese zur Abklärung einer erworbenen Störung. Dazu zählen insbesondere die Befragung zu klassischen PNH-Symptomen wie Anämie-Symptomatik, Fatigue, Dyspnoe und Urinfärbung sowie thrombotischen Ereignissen und Blutungsanzeichen. Auch eine körperliche Untersuchung auf Anämie-Zeichen oder auf akute und vorangegangene Thrombosen dient zur Abklärung der Diagnose. Durch Laboruntersuchungen wie einem Differentialblutbild, einer Retikulozytenzählung, einer Erhebung von Hämolyseparametern, des LDH-Wertes sowie des Bilirubin-Wertes wird die klinische Diagnostik der PNH ergänzt. Durch Knochenmarkspunktionen lässt sich eine weiterführende Zytologie und Histologie im Verdachtskontext mit einer hämatologischen Erkrankung abklären. Zur erweiterten Diagnostik bei Verdacht auf eine PNH zählen Laboruntersuchungen zu Kreatinin, Ferritin und Eisen, sowie die Analyse der Plasmaspiegel bezüglich Folsäure und Vitamin B12 [10].

Nach aktuellen Standards wird zur klinischen Diagnose der PNH auf zellulärer Ebene die Durchflusszytometrie zur Identifizierung GPI-defizienter peripherer Blutzellen verwendet [60, 61]. Um eine PNH zu diagnostizieren, ist der Nachweis des Fehlens oder der Defizienz von GPI-Ankerproteinen in mindestens zwei Zellreihen wie Erythrozyten und Granulozyten notwendig [1, 62]. Mittels Durchflusszytometrie lässt sich außerdem die PNH-Klongröße bestimmen – der Anteil GPI-defizienter Zellen im peripheren Blut [16]. Dieser Parameter unterliegt jedoch einer starken Variabilität und kann sich innerhalb eines Patienten mit der Zeit verändern [62]. Diese Variabilität ist von Bedeutung, da die Klongröße in direktem Zusammenhang mit der Krankheitsschwere sowie der namensgebenden Hämoglobinurie, Glattmuskeldystonien oder dem Auftreten thrombotischer Ereignisse steht und verhindert werden sollte, dass kleine PNH-Klone als klinische PNH überinterpretiert werden. Da die Population der Erythrozyten aufgrund von Hämolyse und Transfusionen Schwankungen unterworfen ist, kann die alleinige Betrachtung von CD55 und CD59 auf Erythrozyten zu einer Unterschätzung der Klongröße führen. Daher wird standardmäßig der Anteil GPI-defizienter Granulozyten als zweiter Parameter analysiert. Diese werden im Gegensatz zu Erythrozyten nicht lysiert und haben eine normale Lebenszeit, was einen genaueren Rückschluss auf den Krankheitsgrad zulässt [1, 16, 30, 60].

Die Durchflusszytometrie sollte bei folgenden Befunden bzw. Symptomen zur Abklärung einer PNH eingesetzt werden [10]:

Erworbene, Coombs-negative hämolytische Anämie

- Intravasale Hämolyse ohne nachweisbares Haptoglobin; Hämoglobinurie und erhöhtes freies Hämoglobin im Plasma
- Thrombosen mit mindestens einem der folgenden Kriterien:
  - „Atypische“ Lokalisation (z. B. Sinusvenenthrombose, Budd-Chiari-Syndrom, Mesenterial- oder Pfortader- oder Milzvenen- oder dermale Thrombosen)
  - Thrombosen (unabhängig ihrer Lokalisation) mit Zeichen einer hämolytischen Anämie (LDH-Wert Erhöhung)
  - Thrombosen (unabhängig ihrer Lokalisation) in Verbindung mit unklarer Zytopenie
  - Thrombosen (unabhängig ihrer Lokalisation) in Abwesenheit von Risikofaktoren
- Eisenmangelanämie unklarer Ursache in Verbindung mit Zeichen einer hämolytischen Anämie
- Diagnose oder Verdacht PNH-assoziiierter Erkrankungen wie aplastischer Anämie oder myelodysplastisches Syndrom (MDS)
- Rezidivierend auftretende abdominelle Schmerzkrisen unklarer Genese oder Dysphagie bei gleichzeitigen Anzeichen einer Hämolyse



Inbesondere die Abgrenzung der PNH von der aplastischen Anämie und vom MDS gestaltet sich schwierig, da diese hämatologischen Erkrankungen gleichzeitig auftreten oder im zeitlichen Verlauf ineinander übergehen können [62-65]. Mehr als 60 % der Patienten mit einer aplastischen Anämie weisen auch GPI-defiziente Erythrozyten und Granulozyten auf, wobei die Anzahl GPI-defizienter Blutzellen meist so gering ist, sodass keine Behandlung auf eine PNH durchgeführt werden muss (subklinische PNH) [62, 65-67]. Umgekehrt entwickeln etwa 19 % der PNH-Patienten im Krankheitsverlauf eine aplastische Anämie [43]. Ähnlich verhält es sich beim MDS. Bei etwa 2 % der Erkrankten geht die PNH in ein MDS über [43], während bei ca. 2 bis 5 % der Patienten mit MDS PNH-Klone in der Mehrzahl subklinisch nachgewiesen werden können [65].

### Klassifikationen der PNH

Da die PNH mit verschiedenen anderen Erkrankungen des Knochenmarks assoziiert ist, gibt es eine Vielzahl unterschiedlicher Ausprägungen der Krankheit. Die zum aktuellen Zeitpunkt gebräuchlichste Klassifikation bezeichnet drei Unterkategorien der PNH (Tabelle 3-1) [1, 4, 30, 62].

Tabelle 3-1: Klassifikationen der PNH

| PNH-Subtyp   | Symptome   |
|--|--|
| Subklinische (intermediäre) PNH  | Umfasst alle Patienten, die keiner der unten genannten Klassen zuzuordnen sind. Keine Anzeichen für intravasale Hämolyse, jedoch Evidenz für begleitende Syndrome der Knochenmarksbeeinträchtigungen wie aplastische Anämie oder MDS. Die Anzahl GPI-defizienter Zellen (Klonggröße < 1 %) kann nur durch hochauflösende Durchflusszytometrie bestimmt werden.   |
| Hämolytische (klassische) PNH  | Vorliegen von Thrombosen oder einer Hämolyse. Die Anzahl der Leukozyten und Thrombozyten ist (annähernd) normal. Der LDH-Wert im Serum ist deutlich erhöht und die Patienten können eine Eiseninsuffizienz aufweisen. Das Knochenmark zeigt auf zellulärer Ebene eine erythroide Hyperplasie und eine annähernd normale Morphologie. Ein großer PNH-Klon (> 50 %) ist vorhanden. Der Hb-Wert liegt < 12 g/dl.  |
| PNH im Umfeld anderer hämatologischer Erkrankungen   | Zusätzliche Hinweise auf Knochenmarksbeeinträchtigung, Leukopenien und Thrombozytopenien. Hämolysen sind bekannt, aber weniger stark ausgeprägt als bei der klassischen PNH. Der LDH-Wert im Serum ist variabel erhöht. Die Abgrenzung der AA-PNH gegenüber der klassischen PNH erfolgt über eine Knochenmarksbiopsie. Die AA-PNH ist durch kleine PNH-Klone (< 10 %) gekennzeichnet, die Klonggröße kann bei der AA-PNH jedoch eine sehr große Spannbreite aufweisen. Es wird in der Regel für die große Mehrheit der Patienten (Klonggröße < 10 %) keine spezifische PNH-Therapie benötigt und es werden hauptsächlich die Knochenmarksbeeinträchtigungen behandelt. |
| Quelle: Brodsky 2014 [1], Devalet et al. 2015 [4], Parker et al. 2005 [30], Parker 2011 [62].<br>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. |  |

### **Klonale Expansion bei der PNH**

PNH-Klone entstehen durch zufällige Mutation in einem ansonsten normalen Pool hämatopoetischer Stammzellen. Solche *PIG-A*-mutierten hämatopoetischen Zellen finden sich bereits bei gesunden Personen, hier jedoch in so geringer Zahl, dass sie nur mit speziellen Messverfahren detektierbar sind. Da in den meisten Fällen nur ein niedriger Selektionsdruck vorherrscht, kommt es nicht zu einer Expansion des PNH-Klons. In Folge weisen die Patienten meist einen subklinischen, symptomfreien Typ der PNH auf, da die Funktion der GPI-defizienten Zellen durch eine Mehrzahl gesunder Klone kompensiert werden kann [18].

Potenzielle Faktoren, die den Selektionsdruck auf die hämatopoetischen Stammzellen erhöhen können, sind u. a. apoptotischer Stress (z. B. Hypersensitivität gegenüber TNF $\alpha$  oder IFN $\gamma$ ), Immunsuppression, T-Zell-vermittelte Autoimmunerkrankungen oder eine Verringerung des Pools gesunder hämatopoetischer Stammzellen z. B. durch eine aplastische Anämie [15, 18, 19].

Auch zusätzliche (Zweit-)Mutationen in Genen, die eine Expansion des PNH-Klons fördern (z. B. in Transkriptionsfaktoren oder Signalkaskaden), zählen zu den Risikofaktoren der PNH und sollten zur Bestimmung des richtigen Behandlungsansatzes abgeklärt werden [17, 18, 68, 69].

### **Prognose der PNH**

Der natürliche Verlauf der PNH ist hoch variabel und kann alle Abstufungen zwischen einem indolenten bis hin zu einem lebensbedrohlichen Verlauf nehmen. Vor der Zulassung von Komplementinhibitoren lag die mediane Überlebenszeit eines PNH-Patienten zwischen zehn bis 20 Jahren, wobei das Krankheitsgeschehen maßgeblich durch thrombotische Ereignisse bestimmt wurde [41-43]. Dabei hatten ältere Patienten (über 55 Jahren) und Patienten, die auf Transfusionen angewiesen waren, ein höheres Thromboserisiko als jüngere und nicht transfusionsabhängige Patienten. Zudem verstarben PNH-Patienten aufgrund von Komplikationen im Zusammenhang mit Knochenmarks- und Nierenversagen, dem MDS und/oder Leukämie [42, 43]. Vor der Einführung zielgerichteter Therapien waren bis zu 61 % der Patienten auf Transfusionen angewiesen [44]. Bis zu 64 % aller PNH-Patienten hatten eine ausgeprägte Niereninsuffizienz, wobei dieses Symptom ein negativer prognostischer Faktor für die Lebensdauer der Patienten ist [70, 71].

In Folge der Zulassung des C5-Inhibitors Eculizumab im Jahr 2007 konnte die Patientensterblichkeit deutlich verringert werden und unterscheidet sich nicht mehr signifikant von gesunden Kontrollen [44, 72]. Allerdings treten bei einem Teil der Patienten weiterhin nicht unerhebliche Komplikationen durch extravasale Hämolysen auf [72-74]. Zudem sind in Studien basierend auf Laboruntersuchungen auch unter Therapie mit einem C5-Inhibitor bis zu 72 % der Patienten anämisch. Expertenschätzungen gehen sogar von einem Anteil von bis zu 85 % der Patienten aus, bei denen trotz Behandlung mit einem C5-Inhibitor weiterhin eine Anämie vorliegt [75].

Bei vielen Patienten mit fortbestehender Anämie unter aktiver C5-Inhibition liegt eine signifikante extravasale Hämolyse vor, da C5-proximale Komponenten der Komplementkaskade nicht blockiert werden. So sind unter Behandlung mit Eculizumab 10 % bis 36 % der Patienten weiterhin auf Erythrozytenkonzentrat (EK)-Transfusionen angewiesen [76-78]. Auch unter Behandlung mit dem C5-Inhibitor Ravulizumab benötigen etwa 25 % der Patienten weiterhin Transfusionen [44, 79-81] .

Seit Dezember 2021 ist für PNH-Patienten, die unter C5-Inhibition für mindestens drei Monate nach wie vor anämisch sind, der C3-Inhibitor Pegcetacoplan zugelassen [10, 82]. Im Hinblick auf die Verbesserung der Anämie, der Transfusionsfreiheit sowie der Lebensqualität der Patienten konnte die klare Überlegenheit von Pegcetacoplan im direkten Vergleich zu Eculizumab im Rahmen der Zulassungsstudie PEGASUS gezeigt werden [83, 84].

### **Therapie der PNH**

Je nach Klassifikation der Erkrankung werden unterschiedliche Herangehensweisen für das Management der PNH empfohlen. Das Fließschema in Abbildung 3-4 zeigt den Therapieverlauf in Abhängigkeit des PNH-Subtyps. Ziel der Therapie ist es, die klinische Symptomatik und krankheitsbedingte Komplikationen zu mildern oder zu verhindern und damit die Mortalität und die Lebensqualität der Patienten zu verbessern. Das Hauptaugenmerk liegt dabei auf der Reduktion der Hämolyse und der Vermeidung von Thrombosen, welche die Hauptauslöser für einen Großteil der den Patienten belastenden Symptome sind [10]. Des Weiteren sollte der Einsatz von Transfusionen bei der Behandlung von PNH-Patienten so weit wie möglich reduziert werden, da im Zusammenhang mit Transfusionen immer wieder schwerwiegende bis tödliche unerwünschte Reaktionen auftreten und zudem ein erhöhtes Infektionsrisiko und Risiko von Organ- und Gewebeschädigungen besteht [79, 85-90].

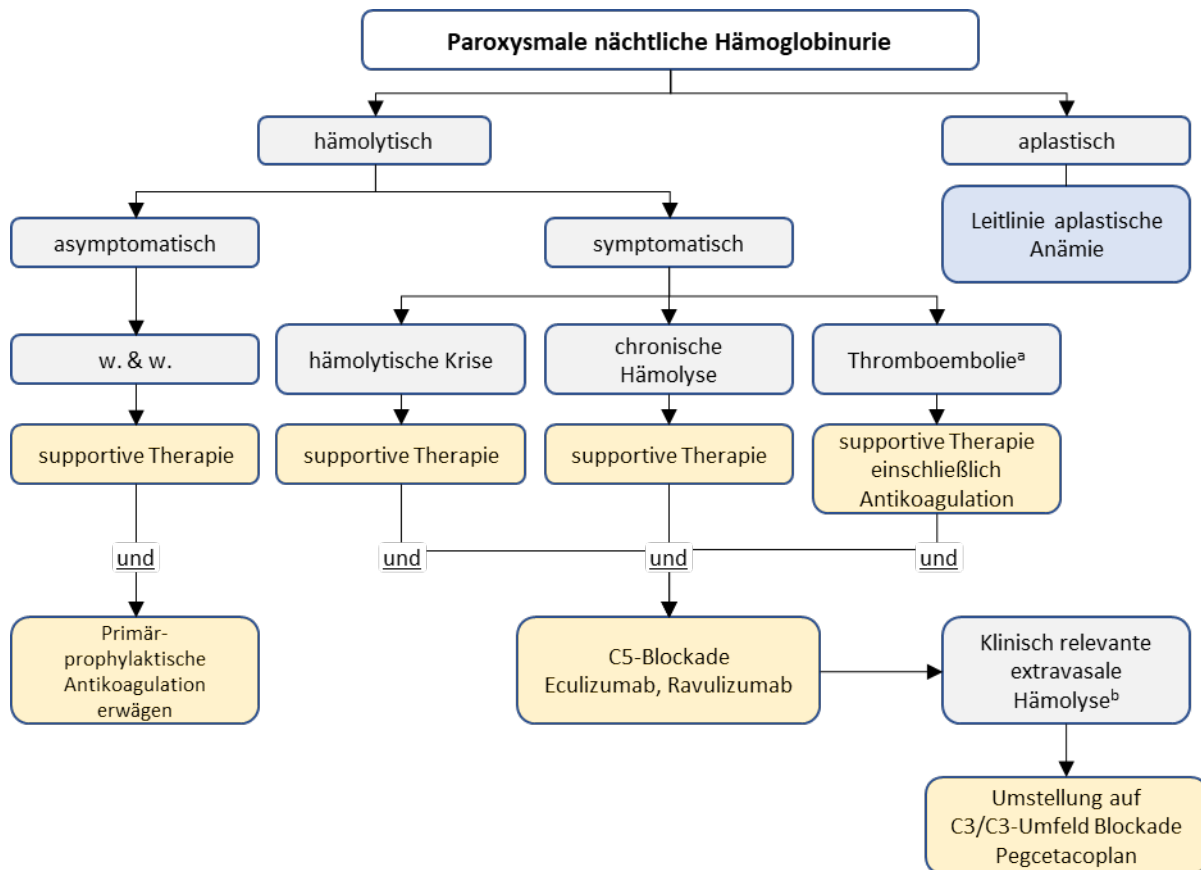


Abbildung 3-4: Fließschema für die Therapie von PNH-Patienten gemäß der Onkopedia Leitlinie Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie der DGHO

a: Venöse Thromboembolien bzw. Zustand nach stattgehabter venöser Thromboembolie oder erhöhtes Risiko

b: 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.

Quelle: DGHO 2023 [10].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Bei einem asymptomatischen Verlauf der hämolysischen PNH wird eine abwartende Haltung (*Watch and Wait*, w & w) empfohlen und unter Umständen lediglich eine prophylaktische Gabe von Antikoagulantien zur Thrombosevorbeugung initiiert. Für die Behandlung symptomatischer Patienten lautet die Empfehlung der DGHO-Leitlinie, neben der supportiven Therapie, eine Inhibition der Komplementkaskade mittels C5-Inhibitoren. Weisen die Patienten unter C5-Inhibition eine klinisch relevante, extravasale Hämolyse auf, wird eine Umstellung auf C3/C3-Umfeld-Blockade mit Pegcetacoplan empfohlen [10]. Auf eine allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation als kurative Therapieoption wird aufgrund der damit verbundenen hohen Risiken nur in Ausnahmefällen zurückgegriffen.

### ***Kurative Therapiemöglichkeiten***

Kurative Behandlungsmethoden zielen darauf ab, die Ursache der Erkrankung zu eliminieren. Eine kurative Behandlungsmöglichkeit der PNH stellt eine allogene Knochenmarkstransplantation dar. Eine Transplantationsindikation besteht bei PNH-Patienten im Kontext einer schweren aplastischen Anämie oder bei rezidivierenden, thromboembolischen Komplikationen trotz Thromboseprophylaxe und C5-Inhibitor-Therapie [10, 91]. Aufgrund der im Vergleich zur Normalbevölkerung fast vergleichbaren Lebenserwartung von PNH-Patienten bei systemorientierter Behandlung und gleichzeitig schlechten Langzeitüberlebensdaten der Knochenmarkstransplantation bei einer nicht malignen Erkrankung, sollte diese Therapieform sorgfältig durchdacht werden [3, 92]. Ein zusätzliches Problem für die Knochenmarkstransplantation stellt die eingeschränkte Verfügbarkeit von kompatibelem Spendermaterial dar.

### ***Medikamentöse Therapiemöglichkeiten***

Für die Indikation der PNH stehen zur medikamentösen Behandlung aktuell der C3-Inhibitor Pegcetacoplan (Aspaveli<sup>®</sup>) als Monotherapie und die C5-Inhibitoren Eculizumab (Soliris<sup>®</sup>) sowie die Biosimilars Epysqli<sup>®</sup> und BEKEMV<sup>®</sup>) und Ravulizumab (Ultomiris<sup>®</sup>) zur Verfügung, die gemäß der DGHO-Leitlinie, in Verbindung mit supportiven Therapiemaßnahmen gegeben werden [10, 93-96]. Bei den genannten Arzneimitteln handelt es sich um selektive Inhibitoren, die zielgerichtet einzelne Komponenten der Komplementkaskade inhibieren. Pegcetacoplan bindet mit hoher Affinität an das zentrale Komplementprotein C3 sowie an dessen Aktivierungsfragment C3b, wodurch es zu einer proximalen Hemmung der Komplementkaskade und somit sowohl zur Kontrolle der intravasalen als auch der extravasalen Hämolyse kommt [97]. Die monoklonalen Antikörper Eculizumab und Ravulizumab dagegen binden distal zum Komplementfaktor C3 den Komplementfaktor C5, verhindern dessen Spaltung in die Fragmente C5a und C5b und blockieren damit die Bildung des terminalen Membranangriffkomplexes und somit die intravasale, nicht aber die extravasale Hämolyse [79].

Die Therapie mit Eculizumab erfolgt in der Regel als Langzeittherapie, da die der Erkrankung zugrundeliegenden GPI-defizienten Zellen durch die Verabreichung des Antikörpers nicht ursächlich beeinflusst werden. Im Rahmen der PNH-Therapie wird Eculizumab zunächst wöchentlich für vier Wochen in einer Dosis von 600 mg als intravenöse (i. v.) Infusion verabreicht (Induktionsphase) und anschließend dauerhaft alle zwei Wochen in einer maximalen Dosierung von 900 mg i. v. gegeben (Erhaltungsphase). Gemäß Fachinformation wurde der klinische Nutzen von Eculizumab bei Patienten mit Hämolyse zusammen mit einem oder mehreren klinischen Symptomen, als Hinweis auf eine hohe Krankheitsaktivität, unabhängig von der Transfusionshistorie nachgewiesen [93]. In der DGHO-Leitlinie wird daher empfohlen, Eculizumab vor allem bei Komplikationen, wie durch Hämolyse bedingten Transfusionsbedarf, nach thromboembolischen Ereignissen, PNH-assoziiierter Niereninsuffizienz, abdominellen Schmerzkrisen oder anderen schwerwiegenden PNH-Symptomen einzusetzen [10].

Ravulizumab ist seit Juli 2019 ebenfalls zur Therapie der Hämolyse bei PNH-Patienten zugelassen. Bei Ravulizumab handelt es sich um eine molekulare Modifikation von Eculizumab. Dadurch wird eine Verlängerung der klinischen terminalen Halbwertszeit von 11,3 Tagen für Eculizumab auf 49,7 Tage für Ravulizumab erreicht. Die Therapie mit Ravulizumab kann somit in einem längeren Dosisintervall erfolgen. Zunächst erfolgt eine gewichtsabhängige Aufsättigung mit Ravulizumab auf 2.400 mg bei Patienten mit einem Körpergewicht (KG) von  $\geq 40$  kg bis  $< 60$  kg ( $\geq 60$  bis  $< 100$  kg KG = 2.700 mg;  $\geq 100$  kg KG = 3.000 mg) per i. v. Infusion. Nach zwei Wochen wird eine Erhaltungstherapie mit 3.000 mg bei Patienten mit einem KG von  $\geq 40$  kg bis  $< 60$  kg ( $\geq 60$  bis  $< 100$  kg KG = 3.300 mg;  $\geq 100$  kg KG = 3.600 mg) i. v. durchgeführt, die dann alle acht Wochen wiederholt werden muss. Gemäß Fachinformation sollte Ravulizumab eingesetzt werden, wenn eine Hämolyse mit einem oder mehreren klinischen Symptomen, als Hinweis auf eine hohe Krankheitsaktivität vorliegt, sowie bei Patienten, die klinisch stabil sind, nachdem sie mindestens während der vergangenen sechs Monate mit Eculizumab behandelt wurden [94]. Seit Markteinführung hat sich Ravulizumab im deutschen Versorgungsalltag etabliert [98, 99]. Gemäß der Studienlage und auch seitens der Bewertung des G-BA und des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) sind Ravulizumab und Eculizumab als gleichwertig zu betrachten [79, 100].

Vor der Behandlung mit einem C5-Inhibitor ist die Impfung gegen Meningokokken obligat, da durch die Hemmung des Komplementsystems die Patienten suszeptibel für *Neisseria meningitidis* werden. Die Anwendung des Impfstoffes kann jedoch eine Hämolyse bis hin zu einer hämolytischen Krise verstärken und eine Antibiotikaprophylaxe sollte als vorübergehende Substitutionsbehandlung erfolgen [10].

Aufgrund ihres Wirkmechanismus beeinflussen die C5-Inhibitoren Eculizumab und Ravulizumab nur die intravasale Hämolyse, wohingegen die extravasale Hämolyse unbehandelt bleibt, da diese bereits proximal des Komplementfaktors C5 auf C3-Ebene ausgelöst wird. Die Schwere und Häufigkeit extravasaler Hämolysen bestimmen, neben Faktoren wie der Schwere der Knochenmarksbeeinträchtigung, auch das klinische Ansprechen auf die Therapie mit einem C5-Inhibitor. Das Ansprechen auf die Behandlung wird dabei anhand des Transfusionsbedarfs, des Hb-Wertes, des LDH-Wertes sowie der Retikulozytenzahl im Blut beurteilt (Tabelle 3-2) [10, 25].

Tabelle 3-2: Kriterien des Therapieansprechens unter Anti-Komplement-Therapie

| Ansprechen               | Transfusionsbedarf                                     | Hb-Wert               | LDH-Wert <sup>a</sup>            | Retikulozytenzahl              |
|--------------------------|--|-----------------------|----------------------------------|--------------------------------|
| Vollständig              | Kein   | ≥ 12 g/dl             | ≤ 1,5 x ULN                      | und ≤ 150/nl                   |
| Sehr gut                 | Kein   | ≥ 12 g/dl             | > 1,5 x ULN                      | oder > 150/nl                  |
| Gut                      | Kein   | ≥ 10 g/dl - < 12 g/dl | A) ≤ 1,5 x ULN<br>B) > 1,5 x ULN | Ausschluss AA/BMF <sup>b</sup> |
| Partiell                 | Kein/gelegentlich (≤ 2 EK-Transfusionen alle 6 Monate) | ≥ 8 g/dl - < 10 g/dl  | A) ≤ 1,5 x ULN<br>B) > 1,5 x ULN | Ausschluss AA/BMF <sup>b</sup> |
| Geringfügig <sup>c</sup> | Kein/gelegentlich (≤ 2 EK-Transfusionen alle 6 Monate) | < 8 g/dl              | A) ≤ 1,5 x ULN<br>B) > 1,5 x ULN | Ausschluss AA/BMF <sup>b</sup> |
|                          | Regelmäßig (3 bis 4 alle 6 Monate)                     | < 10 g/dl             |                                  |                                |
|                          | Reduktion um ≥ 50 %                                    | < 10 g/dl             |                                  |                                |
| Kein <sup>c</sup>        | Regelmäßig (> 6 alle 6 Monate)                         | < 10 g/dl             | A) ≤ 1,5 x ULN<br>B) > 1,5 x ULN | Ausschluss AA/BMF <sup>b</sup> |

a: A) und B) sind Untergruppen ohne oder mit relevanter intravasaler Hämolyse.  
b: Insbesondere bei Retikulozyten unter 60/nl wird eine Knochenmarkdiagnostik empfohlen.  
c: Für Patienten, die EK-Transfusionen ablehnen, gilt: Geringfügiges Ansprechen bei einem Hb-Wert ≥ 6 g/dl bis < 8 g/dl; kein Ansprechen bei einem Hb-Wert < 6 g/dl.  
Zur Beurteilung sollte von Hb, LDH und Retikulozytenzahl der Medianwert über 6 Monate beurteilt werden  
Quelle: DGHO 2023 [10].  
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Im Dezember 2021 wurde Pegcetacoplan als erster und bisher einziger C3-Inhibitor für die Behandlung erwachsener PNH-Patienten, die nach Behandlung mit einem C5-Inhibitor für mindestens drei Monate nach wie vor anämisch sind, zugelassen [82, 101]. Bereits im März 2022 wurde Pegcetacoplan im Rahmen einer Aktualisierung in die DGHO-Leitlinie zur Behandlung von PNH 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, als medikamentöse Therapieoption ergänzt und steht seit April 2022 in Deutschland als Therapieoption für die PNH zur Verfügung [82, 102].

Im Vergleich zu C5-Inhibitoren setzt Pegcetacoplan proximal der C5-Inhibition an und bindet selektiv an den Komplementfaktor C3 und dessen Aktivierungsfragment C3b, die im Zentrum der drei Wege des Komplementsystems stehen [84]. Infolge kommt es zu einer proximalen Hemmung der Komplementkaskade und somit sowohl zur Kontrolle der intravasalen als auch der extravasalen Hämolyse [83]. Eine Impfung gegen bekapselte Bakterien (u. a. *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* Serotypen A, C, W, Y und B sowie *Haemophilus influenzae* Typ B) ist für die Behandlung mit Pegcetacoplan obligat.

Bei einer Umstellung der Therapie von einem C5-Inhibitor auf Pegcetacoplan erfolgt die Gabe des C3-Inhibitors in den ersten vier Wochen (*Run-In-Phase*) parallel zur aktuellen Dosis der C5-Inhibitor-Therapie. Anschließend erfolgt die Behandlung als Monotherapie mit Pegcetacoplan [82]. Pegcetacoplan wird zweimal wöchentlich mit einer Dosis von 1.080 mg verabreicht. Die Dosis wird in einem Volumen von 20 ml per Pumpe subkutan appliziert, wobei die Injektion nach einer fachlichen Einweisung im heimischen Umfeld durchgeführt werden kann. Eine Verabreichung durch medizinisch geschultes Personal im ärztlichen Umfeld ist im Vergleich zu einer C5-Inhibitor-Behandlung nicht zwingend notwendig.

Aufgrund der PNH-Symptome und des teils ungenügenden Therapieansprechens unter Behandlung mit einem C5-Inhibitor besteht ein hoher Leidensdruck für PNH-Patienten. Pegcetacoplan zeigte im Rahmen der PEGASUS-Studie eine klare Überlegenheit im Vergleich zu Eculizumab in der Verbesserung der Anämie, Transfusionsfreiheit sowie hinsichtlich der Lebensqualität bei mit C5-Inhibitor vorbehandelten PNH-Patienten.

So zeigte sich in der PEGASUS-Studie bei 75,6 % der mit Pegcetacoplan-behandelten Patienten ein Anstieg des Hb-Wertes um durchschnittlich 2,66 g/dl und in Folge bei 34,1 % der Patienten eine Hb-Wert-Normalisierung, während dies bei keinem Patienten unter Eculizumab-Behandlung der Fall war. In der Konsequenz erreichten 85,4 % der Patienten im Pegcetacoplan-Arm während der randomisierten, kontrollierten Phase (*Randomized Controlled Phase, RCP*) eine anhaltende Transfusionsfreiheit vs. 15,4 % der Patienten im Vergleichsarm. Die Vorteile von Pegcetacoplan spiegelten sich ebenfalls in einer klinisch relevanten Verringerung von PNH-Symptomen wie Fatigue und Dyspnoe sowie in verschiedenen Aspekten der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wider. Unter Pegcetacoplan-Behandlung zeigten 73,2 % der Patienten eine klinisch relevante Verbesserung hinsichtlich der Fatigue (*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT)-Fatigue-Score*) und 48,8 % der Patienten hinsichtlich der Dyspnoe (*European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30, EORTC QLQ-C30*). Im Vergleichsarm waren dies lediglich 28,2 % bzw. 23,1 % der Patienten. Des Weiteren zeigte sich eine klinisch relevante Verbesserung des Allgemeinen Gesundheitszustandes (*EORTC QLQ-C30*) sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (*Linear-Analogue-Self-Assessment (LASA)-Gesamtscore*) bei 48,8 % bzw. 56,1 % der mit Pegcetacoplan-behandelten Patienten im Gegensatz zu jeweils 12,8 % der Patienten unter Eculizumab-Behandlung [103].



Im Rahmen der mündlichen Anhörung zur Nutzenbewertung von Pegcetacoplan berichteten Experten aus ihrem klinischen Alltag und beschrieben, dass Patienten, die auf eine C5-Inhibition nicht optimal ansprechen, nach Einführung von Pegcetacoplan eine deutliche Entlastung erleben [104]. Durch eine unzureichende Blockade der intravasalen Hämolyse unter C5-Inhibition kommt es oft zu einem Shift hin zur extravasalen Hämolyse und betroffene Patienten weisen, neben der fortbestehenden Transfusionsbedürftigkeit, häufig eine Eisenüberladung auf. Diese organotoxische Eisenablagerung ist mit einer negativen Prognose behaftet und erfordert eine zusätzliche Therapie der PNH-Patienten mit Eisenchelatoren. Aufgrund der damit einhergehenden, starken Nebenwirkungen wie Übelkeit und Erbrechen sowie die Beeinträchtigung der Organfunktion, insbesondere der renalen Funktion, bedeutet die subkutane oder intravenöse Eisenchelatorenthapie für den Patienten weitere, hinzukommende Belastungen. Mit Gabe von Pegcetacoplan konnte eine beeindruckende Verbesserung des Gesundheitszustands der Patienten erzielt werden. Patienten, die zuvor regelmäßig transfusionsbedürftig waren und mit Eisenchelatoren behandelt wurden, zeigten unter Therapie mit Pegcetacoplan ein Ansprechen in Bezug auf den Hb-Wert mit nachfolgender Transfusionsfreiheit und deutlicher Verbesserung der Lebensqualität [104].

Mit der Zulassung und Aufnahme von Pegcetacoplan in die DGHO-Leitlinie wurde das Therapiespektrum bereits für vorbehandelte PNH-Patienten um eine wirksame und sichere Therapieoption erweitert [10]. Mit der Indikationserweiterung am 06. Mai 2024 ist Pegcetacoplan nun auch zur Behandlung von therapie-naiven Patienten zugelassen und steht allen erwachsenen PNH-Patienten, die eine hämolytische Anämie haben als effektive Therapiemöglichkeit zur Verfügung [105].

### ***Supportive Therapiemaßnahmen***

Trotz der Behandlung mit C5-Inhibitoren zeigt ein Großteil der PNH-Patienten weiterhin Hämolysen, welche zu schwerwiegenden Anämien mit nachfolgenden Transfusionen, Fatigue und verringerter Lebensqualität führen. Deshalb sind häufig zusätzlich supportive Therapiemaßnahmen zur symptomorientierten Behandlung und zur Reduktion klinischer Langzeitfolgen erforderlich [10, 106]. Generell sollten, PNH-unabhängig, auftretende bakterielle Infektionen frühzeitig antibiotisch therapiert werden, da diese im Zusammenhang mit hämolytischen Krisen zu Exazerbationen der PNH führen können [10, 30].

Dem Verlust an Erythrozyten in Folge einer Hämolyse wird mit EK-Transfusionen begegnet [10]. Im Falle bereits chronisch erniedrigter Hb-Werte oder einer etablierten Anämie können Transfusionen in definierten Abständen notwendig sein [30]. Der Einsatz von Transfusionen ist jedoch mit Risiken verbunden. So können schwerwiegende oder gar tödliche Transfusionsreaktionen auftreten [85]. Zudem besteht ein erhöhtes Risiko von Infektionen sowie von Organ- und Gewebeschädigungen im Zusammenhang mit Infektionen [79, 86-90].

Ein zusätzliches Risiko bei häufigen EK-Transfusionen stellt die mögliche Überladung mit Eisen dar, welcher aktiv entgegengesteuert werden sollte [10]. Da jede Bluttransfusion bis zu 250 mg Eisen enthält, der Tagesbedarf jedoch nur bei 2 mg liegt, kann der Eisenüberschuss schon nach etwa 20 Transfusionen auftreten, wobei die Eisenbindekazapazität des Körpers überschritten wird. Ungebundenes Eisen gelangt in die Zellen, führt zur Bildung freier Sauerstoffradikale, welche Herzinsuffizienz, Leberzirrhose und Diabetes auslösen können [107]. Um dem entgegenzuwirken, wird empfohlen, nach ca. 20 Transfusionen und einem Ferritin-Wert von 2 µg/ml mit einer supportiven Chelattherapie mit oralem Deferasirox zu beginnen, da sich so nicht nur hämatologische Parameter wie Serumferritinwerte und die Transferrinsättigung verbessern, sondern auch ein positiver Einfluss auf das Gesamtüberleben berichtet wurde [107, 108]. Die Eisenchelatoren binden mit hoher Affinität Eisen und sorgen dafür, dass es über den Urin und den Stuhlgang wieder aus dem Körper gelangt. Jedoch bleibt festzuhalten, dass auf diesem Weg die Therapie mit Transfusionen somit eine zusätzliche weitere Therapie mit eigenen Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Wachstumsstörungen bei Heranwachsenden sowie in seltenen Fällen Seh- und Hörstörungen induziert [108].

Da der Körper im Rahmen einer Anämie versucht, durch gesteigerte Erythropoese den Hb-Wert im Blut zu erhöhen, wird bei entsprechend diagnostiziertem Mangel durch die Gabe von Folsäure und Vitamin B12 der biologische Prozess unterstützt [3, 10, 30]. Zudem werden orale Substitutionen von Eisen unter Kontrolle der Eisenspeicher bei einem Mangel empfohlen. Dabei sollte eine intravenöse Gabe von Eisen vermieden werden, da hierdurch ein hämolytischer Schub ausgelöst werden kann [10]. Eine zusätzliche Stimulierung der Erythropoese kann durch die Gabe von Erythropoetin erreicht werden. Dies sollte jedoch nur bei Mangelerscheinungen und nicht als Standardbehandlung erfolgen [62, 109].

### ***Antikoagulation***

Zusätzlich zur medikamentösen Behandlung und Anwendung supportiver Therapiemaßnahmen erfolgt nach Auftreten und je nach Art der Thrombose eine längerfristige bzw. lebenslange Antikoagulation mit Antikoagulantien oder Heparin [10]. Eine prophylaktische Antikoagulation sollte bei den Patienten erwogen werden, welche für eine Therapie mit einem Komplementinhibitor nicht in Frage kommen [10]. Dabei muss auf einen Mittelweg zwischen dem Auftreten von Blutungen aufgrund von Knochenmarksbeeinträchtigungen und thrombotischen Ereignissen geachtet werden [46].

### **Beschreibung der Zielpopulation**

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung sind PNH-Patienten in der Regel zwischen 24 und 51 Jahren alt [3, 5, 11]. Die Altersspanne ist jedoch breit und reicht von einer frühen Diagnose in der Kindheit und Jugend bis hin zu späten Diagnosen im hohen Alter. Etwa 40 % bis 45 % der PNH-Patienten sind männlich [41, 43]. Fast alle PNH-Patienten (> 90 %) weisen mindestens ein krankheitsassoziiertes Symptom auf [110].

Die Zielpopulation von Pegcetacoplan umfasst gemäß dem zugelassenen Anwendungsgebiet alle erwachsenen PNH-Patienten, die eine hämolytische Anämie haben. Die in diesem Nutzendossier betrachtete Patientenpopulation bezieht sich ausschließlich auf die mit der Indikationserweiterung hinzugekommenen, nicht vorbehandelten erwachsenen PNH-Patienten, die eine hämolytischer Anämie haben.

Die Beschreibung der Patientenpopulation der erwachsenen Patienten mit PNH, die nach Behandlung mit einem C5-Inhibitor für mindestens drei Monate nach wie vor anämisch sind, ist dem Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pegcetacoplan bei vorbehandelten PNH-Patienten (Vorgangsnummer 2022-04-01-D-770) zu entnehmen [103].

### 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

*Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.*

Die bislang empfohlene Behandlung der PNH richtet sich nach dem Behandlungsschema der DGHO-Leitlinie (Stand: Juni 2023) in Abbildung 3-4. Dabei wird die medikamentöse und nichtmedikamentöse Symptombehandlung von Patienten mit hämolytischer PNH einer kurativen, aber hochrisikoreichen, allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation vorgezogen. Die bisherige Standardbehandlung bei symptomatischen Patienten mit hämolytischer Anämie ist die Behandlung mit einem C5-Inhibitor (Eculizumab bzw. Ravulizumab) in Kombination mit supportiven Therapiemaßnahmen wie der Substitution von Erythrozyten, der Gabe von Folsäure und Vitamin B12, die orale Eisenapplikation oder die Gabe von Antikoagulantien zur weiteren Symptombehandlung. Gemäß der derzeitigen DGHO-Leitlinie, welche die Zulassungserweiterung noch nicht berücksichtigt, ist eine Behandlung mit einem C3-Inhibitor (Pegcetacoplan) bislang bei Vorliegen einer symptomatischen Anämie mit oder ohne Transfusionsbedarf für mindestens drei Monate unter Therapie mit C5-Inhibitoren bei gleichzeitig bestehender, signifikanter Retikulozytose und Hämolysezeichen angezeigt [10]. Mit der Zulassung am 06. Mai 2024 von Pegcetacoplan als Monotherapie für die Behandlung von erwachsene PNH-Patienten, die eine hämolytische Anämie haben, wird der C3-Inhibitor folglich für alle symptomatischen PNH-Patienten und somit auch als Therapieoption für therapienaive PNH-Patienten zur Verfügung stehen [105].

Zur kausalen Therapie der PNH sind gemäß DGHO-Leitlinie, neben Pegcetacoplan als C3-Inhibitor für vorbehandelte PNH-Patienten, die C5-Inhibitoren Eculizumab und Ravulizumab zugelassen [10]. Bei den C5-Inhibitoren handelt es sich um monoklonale Antikörper, die spezifisch an den Komplementfaktor C5 binden und dadurch dessen Spaltung in die Fragmente C5a und C5b blockieren. Folglich wird die Bildung des terminalen MAK-Komplexes verhindert und die daraus resultierende komplementvermittelte intravasale Hämolyse blockiert [93, 94]. Unter Therapie mit C5-Inhibitoren konnte das Risiko von thrombotischen Ereignissen, eine der schwerwiegendsten Komplikationen der PNH, und auch die Mortalität deutlich reduziert werden [45, 46, 72]. Dennoch lässt sich die PNH durch die Gabe von C5-Inhibitoren nur bedingt kontrollieren [1]. Bei einem großen Teil der Patienten kommt es, trotz klinischer Besserung unter C5-Inhibitor-Behandlung, zu einem unbefriedigenden Therapieergebnis mit persistierender, chronischer Anämie [76]. Dies ist u. a. dadurch bedingt, dass C5-Inhibitoren lediglich die intravasale Hämolyse beeinflussen und nicht gegen die C3-vermittelte extravasale Hämolyse wirken (Abbildung 3-5). Entsprechend liegen der Hb-Wert und die Retikulozytenzahl, die kompensatorisch bei persistierender Hämolyse-bedingter Anämie erhöht sind [1, 40, 78, 111, 112], bei einem Großteil der Patienten auch unter Behandlung mit einem C5-Inhibitor deutlich außerhalb des Normbereiches [25, 73, 78, 79]. Zudem weisen etwa 50 % der PNH-Patienten unter Therapie mit einem C5-Inhibitor keinen Wert im Normbereich des ubiquitär intrazellulär vorhandenen Enzyms LDH auf [79]. In seltenen Fällen weisen genetische Untersuchungen darauf hin, dass Mutationen im C5-Gen möglicherweise zu einem verminderten Ansprechen auf C5-Inhibitoren führen. Dies ist hauptsächlich bei PNH-Patienten mit japanischen Vorfahren untersucht worden [113-115].

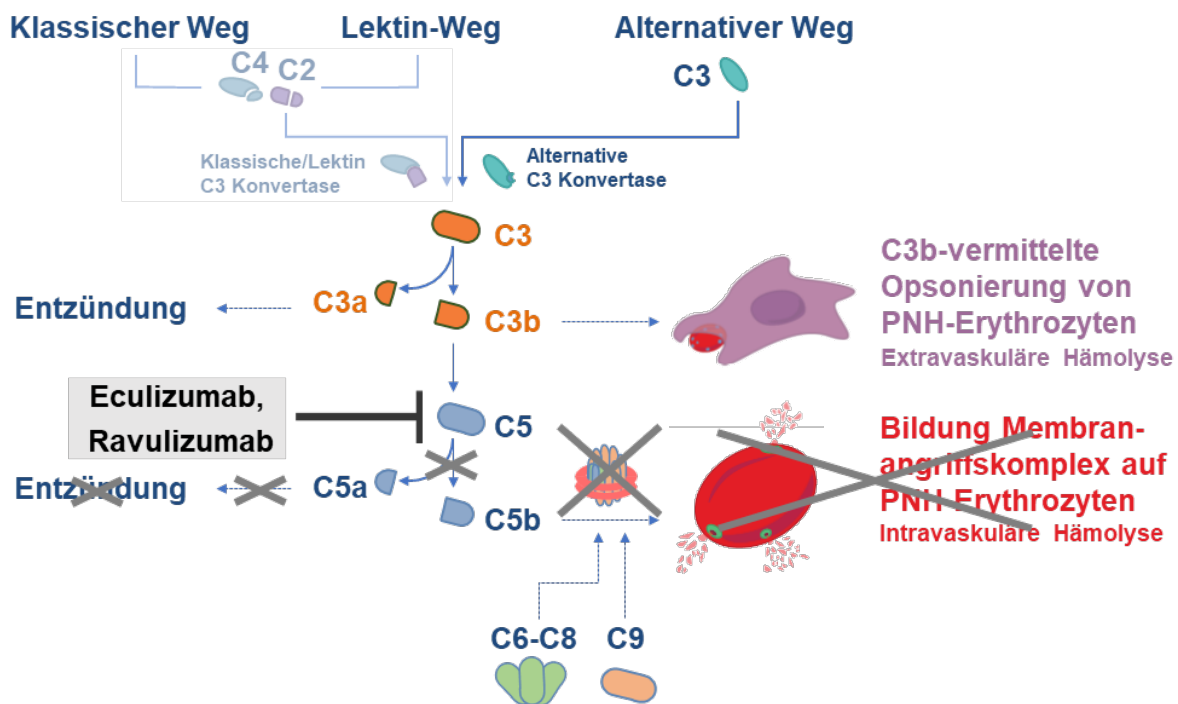


Abbildung 3-5: Wirkmechanismus der C5-Inhibitoren Eculizumab und Ravulizumab auf das Komplementsystem

Quelle: Eigene Abbildung modifiziert nach Merle et al. 2015 [24] und Risitano et al. 2019 [25].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

## Transfusionen

Der fehlende Einfluss der C5-Inhibitoren auf die extravasale Hämolyse spielt eine bedeutende Rolle in der Therapie der PNH [10]. Zwei Drittel der Patienten waren vor der Behandlung mit Eculizumab auf Transfusionen angewiesen [76]. Bedingt durch die mangelnde Kontrolle der extravasalen Hämolyse sind allerdings auch unter einer Behandlung mit dem C5-Inhibitor Eculizumab bis zu 36 % der PNH-Patienten weiterhin auf die Gabe von Transfusionen angewiesen [76-78]. Bis zu 16 % der PNH-Patienten benötigen innerhalb von zwölf Monaten drei oder mehr Transfusionen [78]. Auch unter Behandlung mit dem C5-Inhibitor Ravulizumab benötigen etwa 25 % der Patienten weiterhin Transfusionen [44, 79-81].

Die Durchführung von EK-Transfusionen kann jedoch insbesondere bei Patienten unter einer Behandlung mit C5-Inhibitoren problematisch sein und zu einer Eisenüberladung führen. Patienten ohne Behandlung mit C5-Inhibitoren weisen einen hohen Verlust an Eisen über den Urin auf (Hämoglobinurie), welcher einer möglichen Eisenüberladung bei vermehrten EK-Transfusionen entgegenwirkt. Durch die Behandlung mit einem C5-Inhibitor kommt es allerdings zu einer Verlagerung von intravasaler hin zu extravasaler Hämolyse. Dadurch kann eine Eisenüberladung bei vermehrten EK-Transfusionen begünstigt werden [75, 116]. Mit einer Eisenüberladung können Komplikationen einhergehen wie Herzmuskelschwäche und Herzrhythmusstörungen, Leberfunktionsstörungen sowie Insuffizienz der Nebenschilddrüse, Schilddrüse, Hirnanhangs- und Bauchspeicheldrüse [79, 89]. Um eine Eisenüberladung im Körper und nachfolgende Organschädigungen auszuschließen, muss bei häufigen Transfusionen regelmäßig der Eisenspiegel kontrolliert werden.

Unabhängig von diesem spezifischen Risiko der Eisenüberladung bei Patienten unter C5-Inhibitor-Behandlung, gibt es bei der Durchführung von Transfusionen, trotz aller verfügbaren Sicherheitsmaßnahmen, teils schwerwiegende Restrisiken für den Patienten [10, 85]. Im europäischen Umfeld wurde im Jahr 2019 von mehr als 1.500 schwerwiegenden, unerwünschten Transfusionsreaktionen mit 26 Todesfällen berichtet, wovon mehr als die Hälfte im Zusammenhang mit der Transfusion von roten Blutzellen stehen [85]. In Deutschland wurden im Jahr 2021 für 619 schwerwiegende, unerwünschte Transfusionsreaktionen mit der Gabe von Blutkomponenten ein kausaler Zusammenhang bestätigt, von denen sieben zu Todesfällen führten [117]. Diese Zahlen sind über die letzten vier Jahre stabil [117] und stellen somit ein nachhaltiges Problem dar, welchem nur durch Transfusionsvermeidung beigegeben werden kann. Mögliche Komplikationen reichen von Unverträglichkeitsreaktionen auf Bestandteile der Erythrozytenkonzentrate über das Infektionsrisiko durch kontaminierte Transfusionseinheiten mit Bakterien und Viren, wie dem Humanen Immundefizienz (HI)-Virus oder Hepatitis-Viren mit Folgekomplikationen, bis hin zu einem allergischen Schock durch unverträgliche Blutgruppen und Applikationsfehler [86-88].

Bedingt durch die kurze Haltbarkeit von Blutpräparaten kann es weiterhin zu Engpässen sowohl der flächendeckenden als auch der kontinuierlichen Versorgung kommen [118]. Unerwartete Langzeitereignisse wie beispielsweise die *Corona Virus Disease* (COVID) 19-Pandemie, in welcher bereits im Jahr 2020 von einer Verknappung von Blutprodukten berichtet wurde und Krankenhäuser bis zu 60 % weniger Blut als bestellt erhalten hatten, verstärken eine solche Situation der Minderversorgung [119, 120]. Durch die Knappheit von Blutkonserven ist ein sorgfältiger und effizienter Umgang notwendig und die Anzahl auf ein praktisches Minimum zu reduzieren, um Engpässen vorzubeugen. In diesem Rahmen wurde bereits im Jahr 2019 das *Patient Blood Management* (PBM)-Konzept entwickelt, welches Einzelmaßnahmen für den Umgang mit Blutprodukten im Krankenhaus vorsieht. Die Primärziele dieses Konzeptes sind dabei ein rationaler Einsatz von Blutprodukten und der Einsatz fremdblutsparender Maßnahmen zur Vermeidung von Engpässen und einer höheren Behandlungssicherheit der Patienten [121].

Durch die Zulassung von Pegcetacoplan zur Behandlung erwachsener Patienten mit PNH, die nach Behandlung mit einem C5-Inhibitor für mindestens drei Monate nach wie vor anämisch sind, konnte die langfristige Transfusionsabhängigkeit vorbehandelter Patienten bereits erheblich reduziert werden. Da es unter C5-Inhibitor-Behandlung jedoch häufig zu Durchbruchhämolyse kommt (je nach Definition der Durchbruchhämolyse zwischen 13,0 % bis 58,5 % der Patienten nach zwölfmonatiger Behandlung) [122], besteht aufgrund der aufgeführten Risikofaktoren und den mit Transfusionen einhergehenden Komplikationen für nicht vorbehandelte Patienten weiterhin ein hoher therapeutischer Bedarf an einer Therapiealternative, um die Transfusionsabhängigkeit der PNH-Patienten erheblich zu reduzieren. Mit der Reduktion der Anzahl an Transfusionen ist zudem eine Steigerung der Lebensqualität des Patienten verbunden, da lange Behandlungszeiten vermieden werden [123]. Durch die nun erfolgte Indikationserweiterung von Pegcetacoplan für erwachsene Patienten mit PNH, die zuvor nicht mit einem Komplementinhibitor behandelt wurden, wird das Therapiespektrum für nicht vorbehandelte PNH-Patienten um den C3-Inhibitor Pegcetacoplan als Primärtherapieoption entscheidend erweitert und den Patienten somit direkt die Möglichkeit auf eine langfristige Transfusionsunabhängigkeit gegeben [105].

### **PNH-Symptome und Auswirkungen auf die Lebensqualität**

Die PNH ist eine seltene und potenziell lebensgefährliche Erkrankung mit weitreichenden Auswirkungen auf das Leben der Patienten [44, 124, 125]. Die mit der PNH-assoziierten Symptome haben schwerwiegende Folgen und sind häufig verheerend. Unbehandelt kann es zu einem Verlust der Selbstständigkeit, verminderter körperlicher Aktivität und funktionellem Abbau kommen [110]. Vor einer Behandlung berichten über 80 % der PNH-Patienten über Fatigue, die eine extreme Belastung für den Patienten darstellt [44]. Die PNH-Symptome wirken sich zudem negativ auf das berufliche Leben der Betroffenen aus [110].

Zwar stehen therapie-naiven PNH-Patienten Eculizumab und Ravulizumab als Therapieoptionen zur Verfügung, doch auch unter Behandlung mit diesen C5-Inhibitoren werden die PNH-Symptome teilweise nur unzureichend verbessert [110, 125, 126]. Die behandelten Patienten haben zwar einen verbesserten FACIT-Fatigue-Score [81, 106, 127, 128], allerdings liegt der FACIT-Fatigue-Score mit einem Wert von rund 35 weiterhin deutlich unter dem durchschnittlichen Wert in der Allgemeinbevölkerung, welcher bei 43 liegt [99]. Etwa 78 % der Patienten leiden auch unter Behandlung mit einem C5-Inhibitor an Fatigue [127]. Die Symptomatik stellt eine schwerwiegende Belastung für den Patienten dar [81] und kann sich unbehandelt gravierend auf die Selbstständigkeit und körperliche Aktivität auswirken [110].

Auch die Lebensqualität der PNH-Patienten, die durch die PNH-Symptome beeinträchtigt wird, ist unter Behandlung mit C5-Inhibitoren weiterhin eingeschränkt. So wiesen in einer Querschnitts-Online-Umfrage Patienten, welche mindestens drei Monate, aber vorwiegend länger als ein Jahr unter Behandlung mit Eculizumab oder Ravulizumab sind, weiterhin eine deutlich verringerte Lebensqualität, gemessen anhand des EORTC QLQ-C30, verglichen mit der Gesamtbevölkerung auf (67 gegen ca. 76 bei einem maximalen Wert von 100). Auch die EORTC QLQ-C30 Skala für die körperliche Funktion war bei diesen Patienten mit einem Wert von 84 niedriger als der Wert der Gesamtbevölkerung (etwa 93). Bei 35 % der Patienten in dieser Kohorte lagen Beeinträchtigungen in der normalen täglichen Aktivität vor und 29 % der Beschäftigten berichteten über eine Beeinträchtigung in der Arbeitsproduktivität [99]. Um zukünftig die Lebensqualität von PNH-Patienten noch besser abbilden zu können, gibt es Bestrebungen, krankheitsspezifische Instrumente zur Messung der Lebensqualität dieser Patienten zu etablieren [129, 130].

### **Ungedeckter therapeutischer Bedarf**

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass durch die Zulassung der C5-Inhibitoren eine deutliche Therapieverbesserung gegenüber den nichtmedikamentösen Therapieoptionen erreicht werden konnte. Dies ist insbesondere auf die verringerte Thromboseneigung und die verminderte Sterblichkeitsrate der Patienten unter Behandlung mit C5-Inhibitoren zurückzuführen. Allerdings zeigt sich oftmals ein teils ungenügendes Therapieansprechen während einer C5-Inhibitor-Behandlung. Unter C5-Inhibitor-Behandlung auftretende Hämolyse führen dazu, dass eine Vielzahl von PNH-Patienten weiterhin unter schwerwiegenden Anämien mit erhöhter Transfusionsbedürftigkeit sowie einer ausgeprägten Fatigue leiden und eine verringerte Lebensqualität aufweisen [99, 109, 125-127]. Lediglich 15 % der Patienten erreichen ein vollständiges Therapieansprechen (definiert als transfusionsfrei und nicht anämisch innerhalb der letzten 6 Monate) unter einer Behandlung mit einem C5-Inhibitor [131]. Dies verdeutlicht die Notwendigkeit alternativer medikamentöser Therapieoptionen in der Primärtherapie der PNH [132].

Neben akuten hämolytischen Krisen können PNH-Patienten auch eine chronische Hämolyse aufweisen, die sich durch Symptome wie Fatigue, Lethargie und einem Gefühl des Unwohlseins äußert, welche in Summe signifikant die Lebensqualität mindern. Es gibt zudem Hinweise, dass chronische intravasale Hämolyse einen negativen Effekt auf die Nierenfunktion haben und Dysphagien bedingen [30, 41, 56, 73].



Vor der Zulassung der Anwendungsgebietserweiterung stand Pegcetacoplan nur erwachsenen Patienten mit PNH, die nach Behandlung mit einem C5-Inhibitor für mindestens drei Monate nach wie vor anämisch sind, zur Verfügung. Entsprechend empfiehlt die derzeitige DGHO-Leitlinie die Behandlung mit Pegcetacoplan 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 [10]. In diesem Zusammenhang wird in der Leitlinie auch die klare Überlegenheit von Pegcetacoplan im Vergleich zu Eculizumab für die Studienpopulation vorbehandelter PNH-Patienten bei der Verbesserung der Anämie, der Transfusionsfreiheit und auch hinsichtlich der Lebensqualität der Patienten hervorgehoben [10].

Für therapienaive PNH-Patienten stehen, neben den C5-Inhibitoren Eculizumab oder Ravulizumab mit supportiven Therapiemaßnahmen, gemäß der aktuellen DGHO-Leitlinie keine medikamentösen Therapiealternativen zur Verfügung. Darüber hinaus erhielt der Faktor-D-Inhibitor Danicopan als Ergänzungstherapie zu Eculizumab und Ravulizumab für die Behandlung der hämolytischen Restanämie bei erwachsenen PNH-Patienten mit residueller hämolytischer Anämie am 19.04.2024, sowie der Faktor-B-Inhibitor Iptacopan für erwachsene Patienten mit PNH, die eine hämolytische Anämie aufweisen am 17.05.2024 die Zulassung [133, 134]. Zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung ist Iptacopan noch nicht auf dem deutschen Markt verfügbar. Aufgrund der mangelnden Kontrolle der gemäß aktuellen DGHO-Leitlinie zur Verfügung stehenden und in der Versorgung bereits etablierten C5-Inhibitoren auf die extravasale Hämolyse und der damit einhergehenden Symptomatik und eingeschränkten Lebensqualität besteht für nicht vorbehandelte PNH-Patienten weiterhin ein hoher Bedarf an einer Therapiealternative, die eine stabile und langfristige Verbesserung der Lebensqualität für die Patienten erzielt.

### **Deckung des therapeutischen Bedarfs**

Pegcetacoplan (Aspaveli<sup>®</sup>) wurde am 13. Dezember 2021 als erster C3-Inhibitor für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit PNH, die nach Behandlung mit einem C5-Inhibitor für mindestens drei Monate nach wie vor anämisch sind, zugelassen [101].

Durch die Zulassung der Indikationserweiterung um therapienaive Patienten, steht Pegcetacoplan seit dem 06. Mai 2024 als Therapieoption allen erwachsenen PNH-Patienten, die eine hämolytische Anämie haben zur Verfügung unabhängig vom Behandlungsstatus [82].

Pegcetacoplan ist ein C3-Inhibitor, der im Komplementsystem proximal der C5-Inhibition ansetzt und selektiv an den Komplementfaktor C3 bindet. Dadurch wird die Spaltung von C3 in C3a und C3b gehemmt [84]. Zudem bindet Pegcetacoplan an C3b und verhindert damit die Integration in den Enzymkomplex der C5-Konvertase [97]. Folglich wird die Komplementkaskade proximal gehemmt und im Gegensatz zur C5-Inhibition sowohl die intra- als auch die extravasale Hämolyse kontrolliert (Abbildung 3-6) [84, 97]. Die Behandlungslücke, welche durch die Therapie mit einem C5-Inhibitor verbleibt, wird somit durch Pegcetacoplan geschlossen [1].

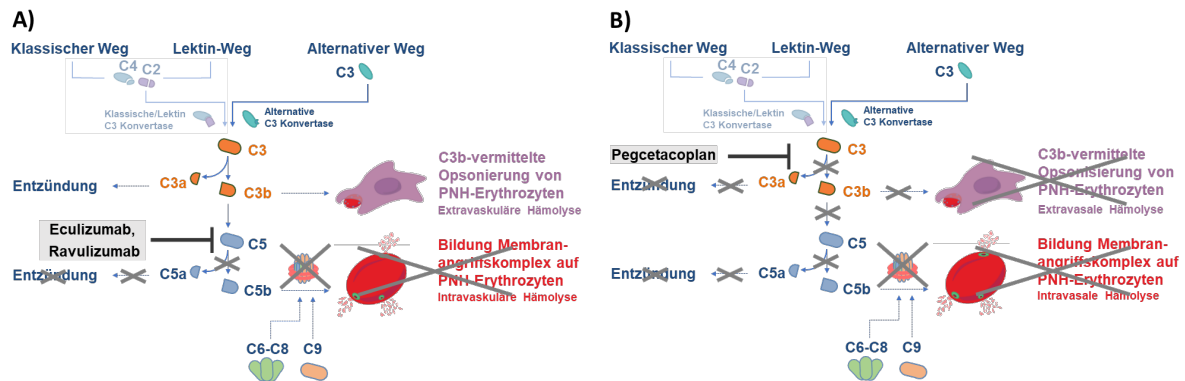


Abbildung 3-6: Wirkmechanismus der C5-Inhibitoren Eculizumab und Ravulizumab (A) und des C3-Inhibitors Pegcetacoplan (B) auf das Komplementsystem

Quelle: Eigene Abbildung modifiziert nach Merle et al. 2015 [24] und Risitano et al. 2019 [25].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Für vorbehandelte PNH-Patienten konnte bereits im Rahmen der PEGASUS-Studie die bessere Wirksamkeit von Pegcetacoplan im Vergleich zu dem C5-Inhibitor Eculizumab bei einer vergleichbaren Verträglichkeit der Wirkstoffe aufgezeigt 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 Hb-Wertes, die Verringerung der Anzahl von Durchbruchhämolysen sowie in Bezug auf die Verbesserung der, für die Patienten stark belastende, Fatigue [103]. Neben der signifikanten Reduktion der Krankheitslast und der erheblichen Verbesserung der 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 [83].

Auch therapienaive PNH-Patienten profitieren erheblich von einer Behandlung mit dem C3-Inhibitor Pegcetacoplan. In der PRINCE-Studie konnte ein klinisch bedeutsamer und signifikanter Vorteil für therapienaive PNH-Patienten unter Pegcetacoplan-Behandlung im Vergleich zu einer Kontrolle aus supportiven Therapiemaßnahmen belegt werden [135]. Durch die Behandlung mit Pegcetacoplan blieben über 90 % der Patienten über die Dauer der 26-wöchigen *RCP* transfusionsfrei, während weniger als 6 % der Teilnehmer im Kontrollarm eine Transfusionsfreiheit erreichten (siehe Modul 4 B) [135]. Auch Teilnehmer, die innerhalb der *RCP* vom Kontrollarm auf die Behandlung mit Pegcetacoplan wechselten (*Escape*-Patienten), benötigten nach der Umstellung auf Pegcetacoplan signifikant weniger Transfusionen (63,6 % der *Escape*-Patienten benötigten keine Transfusion bis zum Behandlungsende; siehe Modul 4 B). Darüber hinaus zeigte sich das reduzierte Hämolyserisiko der Studienteilnehmer im Pegcetacoplan-Arm durch eine rasche Stabilisierung und Normalisierung des Hb-Wertes, des LDH-Wertes sowie der Retikulozytenzahl innerhalb der 26-wöchigen *RCP* [135]. Die gute Wirksamkeit von Pegcetacoplan wurde auch durch eine Verbesserung der Fatigue und der Lebensqualität belegt. Am Ende der *RCP* lagen die mittleren Werte des FACIT-Fatigue-Scores sowie die mittleren Werte zur EORTC QLQ-C30 bei Studienteilnehmern im Pegcetacoplan-Arm über dem Standardwert der Allgemeinbevölkerung. Patienten des Kontrollarms wiesen hingegen keine Verbesserung der EORTC QLQ-C30 Werte und lediglich eine geringe Verbesserung des FACIT-Fatigue-Scores auf [135].

Die Ergebnisse eines indirekten, adjustierten Vergleichs (*Matching-adjusted Indirect Comparison; MAIC*) von Pegcetacoplan gegenüber den C5-Inhibitoren Eculizumab oder Ravulizumab zeigen darüber hinaus einen signifikanten Vorteil für Pegcetacoplan in der Behandlung von therapienaiven PNH-Patienten [136]. Dafür wurden individuelle Patientendaten des Pegcetacoplan-Arms der PRINCE-Studie mit publizierten Ergebnissen zu Eculizumab und Ravulizumab aus der ALXN1210-PNH-301 Studie (NCT02946463; Ravulizumab vs. Eculizumab) verglichen. In beiden Studien wurde hierbei eine therapienaive PNH-Patientenpopulation untersucht. In diesem indirekten Vergleich wies Pegcetacoplan einen statistisch signifikanten Behandlungsvorteil bei den meisten klinischen und hämatologischen Endpunkten im Vergleich zu einer Behandlung mit Eculizumab oder Ravulizumab auf. Dazu gehörten: größere absolute und prozentuale Senkung der LDH-Werte und die Erhöhung des Hb-Wertes gegenüber dem Ausgangswert; eine kürzere Zeit bis zur Normalisierung des LDH-Wertes, ein größerer Anteil an Patienten mit einer Stabilisierung des Hb-Wertes bei gleichzeitiger Vermeidung von Transfusionen sowie ein geringerer Anteil an Patienten mit einer Durchbruchhämolyse. Unter der Behandlung mit Pegcetacoplan zeigte sich zudem ein verbesserter allgemeiner Gesundheitszustand als unter einer Behandlung mit einem C5-Inhibitor [136].

Damit demonstriert Pegcetacoplan eine Vielzahl an signifikanten Vorteilen in klinisch relevanten Endpunkten bei der Behandlung vorbehandelter sowie nicht vorbehandelter PNH-Patienten und erweitert somit die Therapielandschaft um eine wirksame und sichere Therapieoption für nicht vorbehandelte PNH-Patienten mit Symptomen einer hämolytischen Anämie.

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 [137, 138], die nur für Arzneimittel erteilt wird, die ein seltenes Leiden adressieren. Die Erkrankung muss entweder lebensbedrohlich sein oder eine chronische Invalidität verursachen und das Arzneimittel muss dabei eine Therapielücke schließen oder für die betroffenen Patienten von entscheidendem Nutzen sein.

Pegcetacoplan ist seit 2021 als einziger C3-Inhibitor zur Behandlung der PNH zugelassen. Das innovative Therapiekonzept war somit das Erste, das die proximale Beeinflussung der Komplementkaskade und somit eine gezielte Behandlung der extra- und intravasalen Hämolyse der PNH ermöglichte. Folglich erlangen therapie-naive PNH-Patienten mit der Indikationserweiterung von Pegcetacoplan nun erstmals die Möglichkeit neben der intravasalen Hämolyse direkt zu Therapiebeginn auch die extravasale Hämolyse effizient behandeln zu können. Damit wird eine signifikant verbesserte Krankheitskontrolle, einschließlich einer erhöhten Transfusionsfreiheit und einer Verbesserung der Lebensqualität, insbesondere der Fatigue, bei einem gut kontrollierbaren Sicherheitsprofil, ähnlich dem eines C5-Inhibitors, erzielt.

Somit ist durch die Indikationserweiterung von Pegcetacoplan eine relevante Verbesserung der Therapieoptionen in der Versorgung therapie-naiver, erwachsener PNH-Patienten mit Symptomen einer hämolytischen Anämie zu erwarten.

### 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

*Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.*

Bei Pegcetacoplan (Aspaveli®) handelt es sich um einen neuartigen C3-Inhibitor, zur Behandlung erwachsener Patienten mit PNH, die eine hämolytische Anämie haben. Die Indikation umfasst dabei sowohl die mit der Indikationserweiterung hinzugekommene Population nicht vorbehandelter erwachsener PNH-Patienten, die eine hämolytische Anämie haben als auch die bereits bewertete Population der PNH-Patienten, die nach Behandlung mit einem C5-Inhibitor für mindestens drei Monate nach wie vor anämisch sind [82].

Das vorliegende Nutzendossier bezieht sich auf die Indikationserweiterung für erwachsene Patienten mit PNH, die zuvor nicht mit einem Komplementinhibitor behandelt wurden (im Folgenden bezeichnet als nicht vorbehandelte erwachsene PNH-Patienten, die eine hämolytische Anämie haben).

Bei der PNH handelt es sich um eine seltene Erkrankung [1, 2]. Angaben zur Prävalenz und Inzidenz der Grunderkrankung liegen nur in begrenztem Umfang und für einzelne Länder vor [4-6, 8, 9, 139]. Da für Deutschland keine öffentlich zugängliche systematische Erfassung vorliegt, erfolgte im Rahmen des vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahrens unter Berücksichtigung des *Orphan Drug*-Status für Pegcetacoplan im bereits zugelassenen Anwendungsgebiet, für die Behandlung erwachsener Patienten mit PNH, die nach Behandlung mit einem C5-Inhibitor für mindestens drei Monate nach wie vor anämisch sind (Vorgangsnummer 2022-04-01-D-770, [103]), eine Erhebung epidemiologischer Daten zur Prävalenz und Inzidenz von PNH-Patienten mittels einer retrospektiven Krankenkassendatenanalyse von Abrechnungsdaten der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Als Datengrundlage diente die Forschungsdatenbank des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung Berlin (InGef) [140]. Die im Folgenden dargestellten Daten zur Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung umfassen sowohl nicht vorbehandelte als auch vorbehandelte Patienten und unterscheiden sich im Vergleich zur Darstellung im bereits zugelassenen Anwendungsgebiet (Vorgangsnummer 2022-04-01-D-770) lediglich aufgrund der Verwendung von Daten aktueller Publikationen. Die Analyse aus der InGef-Forschungsdatenbank bleibt davon unberührt.

Hochrechnungen der Krankenkassendatenanalyse zufolge wurden im Jahr 2019 1.321 PNH-Patienten in der deutschen Gesamtbevölkerung identifiziert, was einer 1-Jahres-Prävalenz von 15,9 Fällen pro eine Million Einwohnern (Spanne: 12,2 bis 20,3 Fälle pro eine Million Einwohner) entspricht. Die 1-Jahres-Inzidenz der Patienten mit neu diagnostizierter PNH liegt für das Jahr 2019 bei 388 Patienten in der deutschen Gesamtbevölkerung bei 4,7 Fällen pro eine Million Einwohner (Spanne: 2,8 bis 7,4 Fälle pro eine Million Einwohner) [140].

Die ermittelte 1-Jahres-Prävalenz von 15,9 Fällen pro eine Million Einwohnern ist vergleichbar mit den Literaturangaben zur länderspezifischen Prävalenz der PNH, die zwischen 1,8 (im Jahr 1980) bis 17,6 Fällen pro eine Million Einwohner liegen [5-8, 10]. Die ermittelte 1-Jahres-Inzidenz von 4,7 Fällen pro eine Million Einwohner liegt hingegen eher im oberen Bereich der Angaben aus der identifizierten Literatur, bei der die 1-Jahres-Inzidenz zwischen 0,4 bis 5,7 Fällen pro eine Million Einwohner liegt [4-8, 10, 141]

### **Prävalenz der PNH**

Eine Übersicht über Literaturangaben zur regionalen bzw. globalen Prävalenz der PNH ist in Tabelle 3-3 dargestellt. Globale Erhebungen zur Prävalenz variieren in ihren Ergebnissen zwischen 0,5 bis 10 Fällen pro eine Million Einwohner. In Europa sind die regionalen Angaben zur Prävalenz mit 1,8 bis 16 Fällen pro eine Million Einwohner höher [5-8, 10].

Tabelle 3-3: Literaturangaben zur regionalen bzw. globalen Prävalenz der PNH

| Literatur  | Region                        | Erhebungszeitraum              | Prävalenz der PNH <sup>a</sup><br>(Fälle pro eine Million Einwohner) |
|--|-------------------------------|--------------------------------|--|
| Luzzatto et al. 1997   | weltweit                      | k. A.                          | 1 - 10   |
| Rosse 2004   |                               | k. A.                          | 1 - 1,5  |
| National Organization for Rare Disorders 2023  |                               | k. A.                          | 0,5 - 1,5  |
| Jalbert et al. 2019  | USA                           | 2016 - 2017                    | 12 - 13  |
| Mon Pere et al. 2018   | USA                           | 2010                           | 17,6   |
| Canadian Association of PNH 2011   | Kanada                        | k. A.                          | 3 - 4  |
| Hill et al. 2006   | Großbritannien                | 1991 - 2006                    | 15,9   |
| Onkopedia Leitlinie Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie der DGHO 2023 <sup>b</sup> | Großbritannien/<br>Frankreich | 1940 - 1970 (GB)/<br>k. A. (F) | 16   |
| Orpha.net 2017   | Frankreich                    | k. A.                          | 12,5   |
| Hansen et al. 2020   | Dänemark                      | 1980                           | 1,8  |
|  |                               | 2000                           | 6,9  |
|  |                               | 2015                           | 10,4   |
| Alexion Pharmaceuticals, Inc. PNH Register 2019                                      | Deutschland                   | -                              | 5,9  |

a: Methodik und Zeitraum der Erhebung der Prävalenz variieren zwischen den einzelnen Datenquellen und können den entsprechenden Publikationen entnommen werden.  
b: Die Onkopedia Leitlinie Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie der DGHO 2023 stützt ihre Angaben dabei auf Hillmen et al 1995 [41].  
Quelle: Luzzatto et al. 1997 [142], Rosse 2004 [143], National Organization for Rare Disorders 2023 [144], Jalbert et al. 2019 [5], Mon Pere et al. 2018 [9], Canadian Association of PNH 2011 [145], Hill et al. 2006 [8], DGHO 2023 [10], Orpha.net 2017 [146], Hansen et al. 2020 [7], Alexion Pharmaceuticals, Inc. 2019 [100].  
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Aus Tabelle 3-3 ist ersichtlich, dass Angaben zur Prävalenz der Grunderkrankung nur in begrenztem Umfang und für einzelne Länder vorliegen [5, 7-10, 145-147]. Zudem sind die Methodik und der Zeitraum der Erhebung der Prävalenz überwiegend nicht nachvollziehbar. Öffentlich zugängliche systematische Erfassungen existieren für Deutschland nicht. Aus diesem Grund wurde eine retrospektive Kohortenstudie auf Basis von Abrechnungsdaten der GKV zur Schätzung der Prävalenz der PNH in Deutschland durchgeführt. Als Datengrundlage diente die InGef-Forschungsdatenbank [140].

Zum Zweck dieser Krankenkassendatenanalyse wurden Abrechnungsdaten des Zeitraums vom 01.01.2015 bis 31.12.2019 verwendet. Damit konnte im Rahmen dieser Analyse die Anzahl an PNH-Patienten für die Jahre 2016 bis 2019 erhoben und nach Alter und Geschlecht stratifiziert werden. Anschließend erfolgte eine Hochrechnung auf die deutsche Gesamtbevölkerung.

Zum Zeitpunkt der Analyse enthielt die InGef-Forschungsdatenbank anonymisierte Routedaten von ca. vier Millionen Versicherungsnehmern und etwa 60 verschiedenen Krankenkassen in Deutschland (von insgesamt 105 Krankenkassen in Deutschland, Stand 2020) [148]. Die Datenbank weist eine gute externe Validität hinsichtlich der Morbidität, Mortalität und des Arzneimittelverbrauchs für Deutschland auf [149]. Aus diesem Datenpool wurde eine in Bezug auf Alter und Geschlecht für die deutsche Gesamtbevölkerung repräsentative Stichprobe von ca. vier Millionen Versicherten extrahiert (InGef-Forschungsdatenbank). Diese vier Millionen Versicherten repräsentieren, bezogen auf den Zeitpunkt der Analyse, etwa einen Anteil von 4,8 % der deutschen Gesamtbevölkerung [150] und ca. 5,5 % der deutschen GKV-Versicherten [151]. Die InGef-Forschungsdatenbank enthält patientenbezogene Abrechnungsdaten, wie z. B. anonymisierte Stammdaten, demographische Charakteristika, Informationen aus dem ambulanten und stationären Bereich sowie Arzneimittelverordnungen und Kosten für Gesundheitsleistungen. Der Datenbestand umfasst sechs Jahre und wird jährlich aktualisiert. Für die hier durchgeführte Analyse standen die Datenjahre 2014 bis 2019 zur Verfügung.

### **Definition**

Die Prävalenz entspricht der Anzahl an PNH-Patienten und umfasst Patienten, die einen Diagnosecode Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie oder eine dokumentierte Verschreibung eines im Analysezeitraum zugelassenen Arzneimittels zur medikamentösen Behandlung der PNH, respektive von Eculizumab oder Ravulizumab, aufweisen.

Somit werden sowohl vorbehandelte als auch nicht vorbehandelte Patienten berücksichtigt und im Folgenden die Grundgesamtheit aller PNH-Patienten erfasst.

Die Patienten wurden anhand der internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, *German Modification* (ICD-10-GM)-Diagnosecode D59.5 Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (Marchiafava-Micheli) im ambulanten Bereich (gesicherte Diagnose) oder im stationären Bereich (primäre oder sekundäre Entlassungsdiagnose) identifiziert. Zudem wurde zur Identifikation der Behandlung mit einem Komplementinhibitor der Anatomisch-Therapeutisch-Chemische-Code (ATC-Code), die Pharmazentralnummer (PZN) oder der Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS) herangezogen. Dafür wurde für Eculizumab im ambulanten Bereich der spezifische ATC-Code L04AA25 sowie die PZN 4617364 herangezogen und für den stationären Bereich der OPS 6-003.h. Für Ravulizumab wurde im ambulanten Bereich die PZN 15246480 verwendet. Ein ATC-Code oder OPS für Ravulizumab bestand zum Analysezeitpunkt nicht. Ebenso waren zum Zeitpunkt der Analyse Biosimilars zu Eculizumab noch nicht zur Behandlung der PNH zugelassen. Die Auswahlsschritte zur Herleitung der 1-Jahres-Prävalenz für die Grundgesamtheit aller PNH-Patienten sind in der Abbildung 3-7 dargestellt.

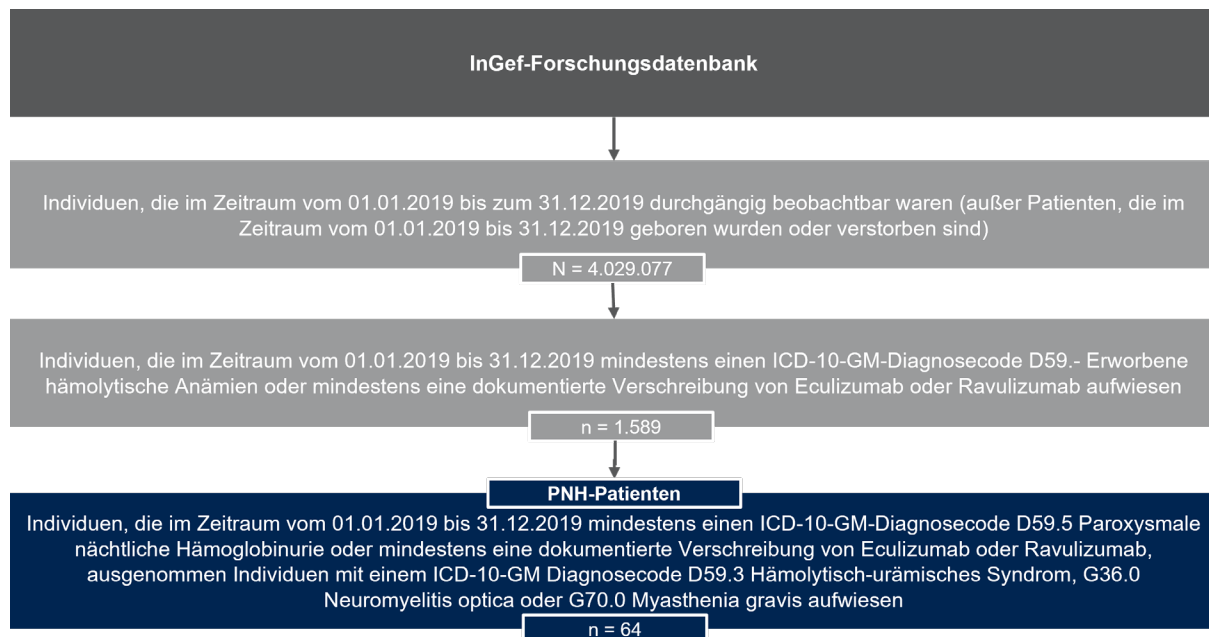


Abbildung 3-7: Ermittlung der 1-Jahres-Prävalenz in der InGef-Forschungsdatenbank im Jahr 2019

Quelle: Eigene Abbildung basierend auf der GKV-Routinedatenanalyse [140].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Um aus der InGef-Forschungsdatenbank die 1-Jahres-Prävalenz von PNH-Patienten für das Beobachtungsjahr im Zeitraum vom 01.01.2019 bis 31.12.2019 herzuleiten, mussten zunächst die folgenden Einschlusskriterien vorliegen:

- Individuen, die im Zeitraum vom 01.01.2019 bis 31.12.2019 durchgehend beobachtbar waren (ausgenommen von diesem Beobachtbarkeitskriterium waren Patienten, die im Zeitraum vom 01.01.2019 bis 31.12.2019 geboren wurden oder verstorben sind) **und**
- Individuen, die im Zeitraum vom 01.01.2019 bis 31.12.2019 mindestens einen ICD-10-GM-Diagnosecode D59.- Erworbene hämolytische Anämien im ambulanten Bereich (gesicherte Diagnose) oder im stationären Bereich (primäre oder sekundäre Entlassungsdiagnose) aufwiesen **oder**
- Individuen, die im Zeitraum vom 01.01.2019 bis 31.12.2019 mindestens eine dokumentierte Verschreibung (Abgabedatum) von Eculizumab (ATC-Code L04AA25, PZN 4617364 oder OPS 6-003.h) oder Ravulizumab (PZN 15246480) im ambulanten bzw. stationären Bereich aufwiesen.



Aus dieser Population wurden alle Patienten der InGef-Forschungsdatenbank für die 1-Jahres-Prävalenz eingeschlossen, bei denen mindestens eines der folgenden Einschlusskriterien identifiziert wurde:

- Individuen, die im Zeitraum vom 01.01.2019 bis 31.12.2019 mindestens einen ICD-10-GM-Diagnosecode D59.5 Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (Marchiafava-Micheli) im ambulanten Bereich (gesicherte Diagnose) oder im stationären Bereich (primäre oder sekundäre Entlassungsdiagnose) aufwiesen **oder**
- Individuen, die im Zeitraum vom 01.01.2019 bis 31.12.2019 mindestens eine dokumentierte Verschreibung (Abgabedatum) von Eculizumab (ATC-Code L04AA25, PZN 4617364 oder OPS 6-003.h) oder Ravulizumab (PZN 15246480) im ambulanten bzw. stationären Bereich aufwiesen. Von diesen Individuen wurden alle Patienten ausgeschlossen, die im selben Quartal einen ICD-10-GM-Diagnosecode D59.3 Hämolytisch-urämisches Syndrom, G36.0 *Neuromyelitis optica* (Devic-Krankheit) oder G70.0 *Myasthenia gravis* aufwiesen, um zu gewährleisten, dass keine Patienten fälschlicherweise aufgrund einer anderen Indikation, in der Eculizumab zugelassen ist, eingeschlossen wurden.

### **Hochrechnung**

Die Anzahl an PNH-Patienten in Deutschland im Jahr 2019 ist in Tabelle 3-4 dargestellt. Die aus der Analyse der InGef-Forschungsdatenbank gewonnenen Ergebnisse zur Anzahl an PNH-Patienten wurden auf die deutsche Gesamtbevölkerung im Jahr 2019 hochgerechnet. Die Berechnungen wurden mit Microsoft Excel für Office 365 Microsoft-Office (MSO) (Version 16.0.13426.20308) durchgeführt und basieren auf nicht gerundeten Zahlen.

Tabelle 3-4: Hochrechnung der 1-Jahres-Prävalenz für die deutsche Gesamtbevölkerung im Jahr 2019

| <b>Population</b>   | <b>Anzahl an PNH-Patienten<br/>(N)<br/>[95 %-KI]</b> | <b>Anzahl an PNH-Patienten<br/>(Fälle pro eine Million<br/>Einwohner)<br/>[95 %-KI]</b> |
|---|--|---|
| PNH-Patienten in der deutschen Gesamtbevölkerung <sup>a</sup>   | 1.321<br>[1.017 - 1.687]                             | 15,9<br>[12,2 - 20,3]   |
| <p>a: Die Hochrechnung basiert auf 4.029.077 Individuen, die im Zeitraum vom 01.01.2019 bis 31.12.2019 durchgängig beobachtbar waren (ausgenommen von diesem Beobachtbarkeitskriterium waren Patienten, die im Zeitraum vom 01.01.2019 bis 31.12.2019 geboren wurden oder verstorben sind), und 83.166.711 Individuen in der deutschen Gesamtbevölkerung zum 31.12.2019.</p> <p>Quelle: Swedish Orphan Biovitrum GmbH 2022 [140], Statistisches Bundesamt 2024 [150]</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> |  |   |

### ***Herleitung der Hochrechnung***

Die Anzahl an PNH-Patienten aus der InGef-Forschungsdatenbank wurde auf die Gesamtbevölkerung in Deutschland im Jahr 2019 hochgerechnet. Im Folgenden werden die Rechenschritte der Hochrechnung hergeleitet.

Die Stichprobe aus der InGef-Forschungsdatenbank, die der Analyse im Jahr 2019 zugrunde lag, hatte einen Umfang von 4.029.077 Versicherten, die im Zeitraum vom 01.01.2019 bis 31.12.2019 durchgehend beobachtbar waren; ausgenommen von diesem Beobachtbarkeitskriterium waren Patienten, die im Zeitraum vom 01.01.2019 bis 31.12.2019 geboren wurden oder verstorben sind. In dieser Stichprobe wurden 64 PNH-Patienten im Jahr 2019 identifiziert.

Zum Ende des Jahres 2019 lebten laut Statistischem Bundesamt insgesamt 83.166.711 Einwohner in Deutschland (Bevölkerungsstand 31.12.2019). Die Formel für die Hochrechnung der Anzahl an PNH-Patienten für die deutsche (dt.) Gesamtbevölkerung lautete wie folgt:

$$\frac{\text{Prävalente PNH-Patienten in 2019 gem. InGef-Forschungsdatenbank}}{\text{Stichprobe der InGef-Forschungsdatenbank in 2019}} * \text{dt. Bevölkerungsstand 31.12.2019}$$

$$= \frac{64}{4.029.077} * 83.166.711 = \mathbf{1.321}$$

Mithilfe dieser Formel ergeben sich in Deutschland für das Jahr 2019 1.321 PNH-Patienten. Die zugehörige 1-Jahres-Prävalenz in der deutschen Gesamtbevölkerung betrug 15,9 Fälle pro eine Million Einwohner. Die 1-Jahres-Prävalenz wurde wie folgt berechnet:

$$\frac{\text{Hochgerechnete Anzahl an prävalenten PNH-Patienten in 2019}}{\text{dt. Bevölkerungsstand 31.12.2019}} * 1.000.000$$

$$= \frac{1.321}{83.166.711} * 1.000.000 = \mathbf{15,9}$$

Um die Unsicherheit bei der Hochrechnung zu berücksichtigen, wurde ein Konfidenzintervall (KI) angegeben. Die Berechnung der Spannweiten erfolgte nach der Clopper-Pearson-Methode. Die Clopper-Pearson-Methode basiert auf einer exakten binomialen Verteilung und gilt als sehr konservativ bezüglich des berechneten KIs [152]. Das Verfahren bestimmt die untere und obere Grenze zu einem Konfidenzniveau von 95 %. Es wurden zur Berechnung folgender Rechenweg angewendet:

$$\text{Untere Grenze: } p_u = \text{BETA.INV}\left(\frac{\alpha}{2}; k; n - k + 1\right)$$

$$\text{Obere Grenze: } p_u = \text{BETA.INV}\left(1 - \frac{\alpha}{2}; k + 1; n - k\right)$$

mit  $n$  = Analytestichprobenumfang der InGef-Forschungsdatenbank,  $k$  = Fallzahl und  $\alpha = 0,05$ .

Daraus ergibt sich eine Spanne für die Anzahl an PNH-Patienten in Deutschland von 1.017 bis 1.687 PNH-Patienten und eine 1-Jahres-Prävalenz von 12,2 bis 20,3 Fällen pro eine Million Einwohner (Tabelle 3-4).

**Alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede**

Der altersabhängige Anteil an PNH-Patienten wurde im Rahmen der GKV-Routinedatenanalyse analysiert. Des Weiteren erfolgte eine Stratifizierung nach Geschlecht. Die alters- und geschlechtsspezifischen Patientenzahlen wurden wie oben beschrieben auf die deutsche Gesamtbevölkerung hochgerechnet [140]. Die Ergebnisse der alters- und geschlechtsspezifischen Hochrechnung sind in Tabelle 3-5 dargestellt.

Tabelle 3-5: 1-Jahres-Prävalenz – Alters- und geschlechtsspezifische Hochrechnung für die deutsche Gesamtbevölkerung im Jahr 2019

| Alters- und Geschlechtsverteilung   | Anzahl an PNH-Patienten (n)<br>[95 %-KI] | Anzahl an PNH-Patienten (%) |
|---|--|-----------------------------|
| <b>Alter</b>  |  |                             |
| 0 - 17 Jahre  | NA<br>[NA - NA] <sup>a</sup>             | /                           |
| 18 - 45 Jahre   | 475<br>[301 - 712]                       | 35,94                       |
| 46 - 65 Jahre   | 372<br>[220 - 587]                       | 28,13                       |
| ≥ 66 Jahre  | 454<br>[285 - 688]                       | 34,38                       |
| <b>Geschlecht</b>   |  |                             |
| Männlich  | 784<br>[555 - 1.077]                     | 59,38                       |
| Weiblich  | 537<br>[351 - 786]                       | 40,63                       |
| <p>a: Die Anzahl an identifizierten Patienten in der InGef-Forschungsdatenbank liegt unter fünf und kann aus Datenschutzgründen unterhalb dieser Grenze nicht berichtet werden.<br/> Quelle: Swedish Orphan Biovitrum GmbH 2022 [140], Statistisches Bundesamt 2024 [150].<br/> Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> |  |                             |

Die Altersverteilung der Anzahl an PNH-Patienten für das Jahr 2019 zeigt, dass von der Erkrankung deutlich mehr Erwachsene (> 98 %) und Kinder und Jugendliche kaum betroffen sind. Im Erwachsenenalter liegt eine nahezu altersunabhängige Verteilung vor (Tabelle 3-5).

Die Stratifizierung nach Geschlecht zeigt, dass im Jahr 2019 ein gering höherer Anteil an männlichen als weiblichen PNH-Patienten zu beobachten war (59,38 % vs. 40,63 %) (Tabelle 3-5).

### Inzidenz der PNH

Tabelle 3-6 gibt eine Übersicht über die regionale bzw. globale Inzidenz der PNH aus der Literatur. Globale und regionale Angaben aus Europa zur Inzidenz liegen zwischen 0,4 bis 2,98 Fällen pro eine Million Einwohner [4-8, 10, 141].

Tabelle 3-6: Literaturangaben zur regionalen bzw. globalen Inzidenz der PNH

| Literatur  | Region                        | Erhebungszeitraum              | Inzidenz der PNH <sup>a</sup><br>(Fälle pro eine Million Einwohner) |
|--|-------------------------------|--------------------------------|---|
| Hill et al. 2017   | weltweit                      | k. A.                          | 1 - 1,5   |
| Jalbert et al. 2019  | USA                           | 2015 - 2018                    | 5,7   |
| Hill et al. 2006   | Großbritannien                | 1991 - 2006                    | 1,3   |
| Onkopedia Leitlinie Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie der DGHO 2023 <sup>b</sup> | Großbritannien/<br>Frankreich | 1940 - 1970 (GB)/<br>k. A. (F) |   |
| Devalet et al. 2015  | -                             | k. A.                          | 1 - 2   |
| Hansen et al. 2020   | Dänemark                      | 1980 - 1993                    | 0,4   |
|  |                               | 1994 - 2007                    | 0,5   |
|  |                               | 2008 - 2016                    | 0,8   |
| Korkama et al. 2018  | Dänemark                      | 2011 - 2016                    | 2,05  |
|  | Finnland                      |                                | 2,98  |
|  | Norwegen                      |                                | 2,53  |
|  | Schweden                      |                                | 1,74  |
|  | Spanien                       | 2011 - 2014                    | 2,5   |

a: Methodik und Zeitraum der Erhebung der Prävalenz variieren zwischen den einzelnen Datenquellen und können den entsprechenden Publikationen entnommen werden.  
b: Die Onkopedia Leitlinie Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie der DGHO 2023 stützt ihre Angaben dabei auf Hillmen et al 1995 [41].  
Quelle: Hill et al. 2017 [141], Jalbert et al. 2019 [5], Hill et al. 2006 [8], DGHO 2023 [10], Devalet et al. 2015 [4], Hansen 2020 [7], Korkama et al. 2018 [6].  
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Die in der Tabelle 3-6 angegebenen Literaturangaben zur regionalen bzw. globalen Inzidenz zeigen, dass Angaben zur Inzidenz der Grunderkrankung nur in begrenztem Umfang und für einzelne Länder vorliegen [4-8, 10, 141]. Da für Deutschland keine systematische Erfassung existiert, wurde die Inzidenz der PNH daher ebenfalls, wie bei der Prävalenz, auf Basis der InGef-Forschungsdatenbank ermittelt (vgl. Prävalenz der PNH).

**Definition**

Die Inzidenz entspricht der Anzahl an Patienten mit neu diagnostizierter PNH. Die Auswahlsschritte zur Herleitung der 1-Jahres-Inzidenz für die Grundgesamtheit aller PNH-Patienten sind in der Abbildung 3-8 dargestellt.

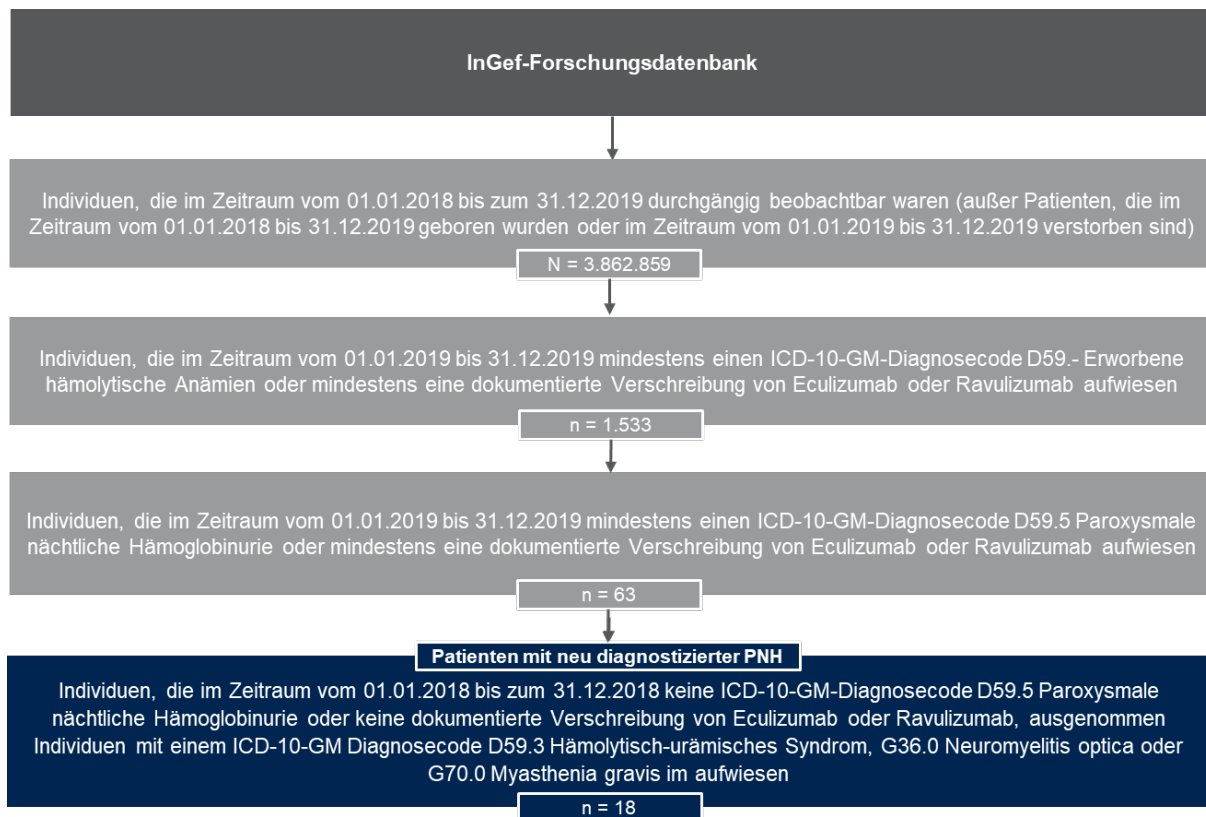


Abbildung 3-8: Ermittlung der 1-Jahres-Inzidenz in der InGef-Forschungsdatenbank im Jahr 2019

Quelle: Eigene Abbildung basierend auf der GKV-Routinedatenanalyse [140].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Um aus der InGef-Forschungsdatenbank die 1-Jahres-Inzidenz zu bestimmen, mussten zunächst die folgenden Einschlusskriterien vorliegen:

- Individuen, die im Zeitraum vom 01.01.2018 bis 31.12.2019 durchgehend beobachtbar waren (ausgenommen von diesem Beobachtbarkeitskriterium waren Patienten, die im Zeitraum vom 01.01.2018 bis 31.12.2019 geboren wurden oder im Zeitraum vom 01.01.2019 bis 31.12.2019 verstorben sind) **und**
- Individuen, die im Zeitraum vom 01.01.2019 bis 31.12.2019 mindestens einen ICD-10-GM-Diagnosecode D59.- Erworbene hämolytische Anämien im ambulanten Bereich (gesicherte Diagnose) oder im stationären Bereich (primäre oder sekundäre Entlassungsdiagnose) aufwiesen **oder**

- Individuen, die im Zeitraum vom 01.01.2019 bis 31.12.2019 mindestens eine dokumentierte Verschreibung (Abgabedatum) von Eculizumab (ATC-Code L04AA25, PZN 4617364 oder OPS 6-003.h) oder Ravulizumab (PZN 15246480) im ambulanten bzw. stationären Bereich aufwiesen.

Aus dieser Population wurden alle Patienten der InGef-Forschungsdatenbank für die 1-Jahres-Inzidenz eingeschlossen, bei denen mindestens eines der folgenden Einschlusskriterien identifiziert wurde:

- Individuen, die im Zeitraum vom 01.01.2019 bis 31.12.2019 mindestens einen ICD-10-GM-Diagnosecode D59.5 Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (Marchiafava-Micheli) im ambulanten Bereich (gesicherte Diagnose) oder im stationären Bereich (primäre oder sekundäre Entlassungsdiagnose) aufwiesen **oder**
- Individuen, die im Zeitraum vom 01.01.2019 bis 31.12.2019 mindestens eine dokumentierte Verschreibung (Abgabedatum) von Eculizumab (ATC-Code L04AA25, PZN 4617364 oder OPS 6-003.h) oder Ravulizumab (PZN 15246480) im ambulanten bzw. stationären Bereich aufwiesen. Von diesen Individuen wurden alle Patienten ausgeschlossen, die im selben Quartal einen ICD-10-GM-Diagnosecode D59.3 Hämolytisch-urämisches Syndrom, G36.0 *Neuromyelitis optica* (Devic-Krankheit) oder G70.0 *Myasthenia gravis* aufwiesen, um zu gewährleisten, dass keine Patienten fälschlicherweise aufgrund einer anderen Indikation, in der Eculizumab zugelassen ist, eingeschlossen wurden.

Im letzten Schritt wurden aus dieser Population alle Patienten der InGef-Forschungsdatenbank für die 1-Jahres-Inzidenz eingeschlossen, bei denen die beiden folgenden Einschlusskriterien identifiziert wurden:

- Individuen, die im Zeitraum vom 01.01.2018 bis 31.12.2018 keinen ICD-10-GM-Diagnosecode D59.5 Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (Marchiafava-Micheli) aufwiesen **und**
- Individuen, die im Zeitraum vom 01.01.2018 bis 31.12.2018 keine dokumentierte Verschreibung (Abgabedatum) der einzigen in dem Analysezeitraum zugelassenen Arzneimitteln zur medikamentösen Behandlung der PNH, d. h. von Eculizumab (ATC-Code L04AA25, PZN 4617364 oder OPS 6-003.h) oder Ravulizumab (PZN 15246480), aufwiesen.

**Hochrechnung**

Die aus der Analyse der InGef-Forschungsdatenbank gewonnenen Ergebnisse zur Anzahl an Patienten mit neu diagnostizierter PNH wurden auf die deutsche Gesamtbevölkerung im Jahr 2019 hochgerechnet und sind in Tabelle 3-7 dargestellt.

Tabelle 3-7: Hochrechnung der 1-Jahres-Inzidenz für die deutsche Gesamtbevölkerung im Jahr 2019

| Population   | Anzahl an Patienten mit neu diagnostizierter PNH (N)<br>[95 %-KI] | Anzahl an Patienten mit neu diagnostizierter PNH (Fälle pro eine Million Einwohner)<br>[95 %-KI] |
|--|---|--|
| Patienten mit neu diagnostizierter PNH in der deutschen Gesamtbevölkerung <sup>a</sup>   | 388<br>[230 - 612]  | 4,7<br>[2,8 - 7,4]   |
| <p>a: Die Hochrechnung basiert auf 3.862.859 Individuen, die im Zeitraum vom 01.01.2018 bis 31.12.2019 durchgängig beobachtbar waren, einschließlich der in diesem Zeitraum geborenen oder frühestens im Jahr 2019 verstorbenen Individuen in der InGef-Forschungsdatenbank und 83.166.711 Individuen in der deutschen Gesamtbevölkerung zum 31.12.2019.</p> <p>Quelle: Swedish Orphan Biovitrum GmbH 2022 [140], Statistisches Bundesamt 2024 [150].</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> |   |  |

**Herleitung der Hochrechnung**

Analog zu der Anzahl der PNH-Patienten wurde auch die Anzahl an Patienten mit neu diagnostizierter PNH aus der InGef-Forschungsdatenbank auf die deutsche Gesamtbevölkerung im Jahr 2019 hochgerechnet.

Die dieser Analyse zugrunde liegende Stichprobe aus der InGef-Forschungsdatenbank hatte einen Umfang von 3.862.859 Versicherten, die im Zeitraum vom 01.01.2018 bis 31.12.2019 durchgehend beobachtbar waren, ausgenommen von diesem Beobachtbarkeitskriterium waren Patienten, die im Zeitraum vom 01.01.2018 bis 31.12.2019 geboren wurden oder die im Zeitraum vom 01.01.2019 bis 31.12.2019 verstorben sind. Insgesamt wurden 18 Patienten mit neu diagnostizierter PNH im Jahr 2019 identifiziert.

Die Hochrechnung auf die deutsche Gesamtbevölkerung erfolgte analog zu dem Vorgehen der Hochrechnung der 1-Jahres-Prävalenz und lag folgender Berechnung zugrunde:

$$\frac{\text{Inzidente PNH-Patienten in 2019 gem. InGef-Forschungsdatenbank}}{\text{Stichprobe der InGef-Forschungsdatenbank in 2019}} * \text{dt. Bevölkerungsstand 31.12.2019}$$

$$= \frac{18}{3.862.859} * 83.166.711 = \mathbf{388}$$

Für das Jahr 2019 wurde für Deutschland eine Anzahl von 388 Patienten mit neu diagnostizierter PNH ermittelt. Das entspricht einer 1-Jahres-Inzidenz von 4,7 Fällen pro eine Million Einwohner. Die 1-Jahres-Inzidenz wurde wie folgt berechnet:

$$\frac{\text{Hochgerechnete Anzahl an inzidenten PNH-Patienten in 2019}}{\text{dt. Bevölkerungsstand 31.12.2019}} * 1.000.000$$

$$= \frac{388}{83.166.711} * 1.000.000 = 4,7$$

Die Spanne wurde analog zur 1-Jahres-Prävalenz mit dem 95 %-KI nach Clopper-Pearson berechnet [152] und liegt bei 230 bis 612 Patienten mit neu diagnostizierter PNH und einer 1-Jahres-Inzidenz von 2,8 bis 7,4 Fällen pro eine Million Einwohner (Tabelle 3-7).

### **Alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede**

Im Rahmen der GKV-Routinedatenanalyse wurde der altersabhängige Anteil an Patienten mit neu diagnostizierter PNH im Jahr 2019 analysiert. Des Weiteren erfolgte eine Stratifizierung nach Geschlecht. Die alters- und geschlechtsspezifischen Patientenzahlen wurden wie oben beschrieben auf die deutsche Gesamtbevölkerung hochgerechnet [140]. Die Ergebnisse der alters- und geschlechtsspezifischen Hochrechnung sind in Tabelle 3-8 dargestellt.

Tabelle 3-8: 1-Jahres-Inzidenz – Alters- und geschlechtsspezifische Hochrechnung für die deutsche Gesamtbevölkerung im Jahr 2019

| <b>Alters- und Geschlechtsverteilung</b>   | <b>Anzahl an Patienten mit neu diagnostizierter PNH (n) [95 %-KI]</b> | <b>Anzahl an Patienten mit neu diagnostizierter PNH (%)</b> |
|--|---|---|
| <b>Alter</b>   |   |   |
| 0 - 17 Jahre   | NA<br>[NA - NA] <sup>a</sup>  | /   |
| 18 - 45 Jahre  | 108<br>[35 - 251]   | 27,78   |
| 46 - 65 Jahre  | 108<br>[35 - 251]   | 27,78   |
| ≥ 66 Jahre   | 151<br>[61 - 311]   | 38,89   |
| <b>Geschlecht</b>  |   |   |
| Männlich   | 258<br>[133 - 451]  | 66,67   |
| Weiblich   | 129<br>[47 - 281]   | 33,33   |
| a: Die Anzahl an identifizierten Patienten in der InGef-Forschungsdatenbank liegt unter fünf und kann aus Datenschutzgründen unterhalb dieser Grenze nicht berichtet werden. |   |   |
| Quelle: Swedish Orphan Biovitrum GmbH 2022 [140], Statistisches Bundesamt 2024 [150]   |   |   |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.  |   |   |



Bei der Betrachtung der Gesamtgruppe der Patienten mit neu diagnostizierter PNH im Jahr 2019 zeigt sich, wie auch bei der Prävalenz, dass überwiegend Erwachsene mit PNH neu diagnostiziert wurden (rund 95 %) und eine ähnliche altersunabhängige 1-Jahres-Inzidenz im Erwachsenenalter bestand (Tabelle 3-8).

Die Stratifizierung nach Geschlecht zeigt, dass im Jahr 2019 insgesamt mehr Männer als Frauen mit PNH neu diagnostiziert wurden (66,67 % vs. 33,33 %) (Tabelle 3-8).

### Sensitivitätsanalyse

Um die Ergebnissicherheit der Daten zu erhöhen, wurde für die Schätzung der Prävalenz und Inzidenz eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt. Die Diagnosestellung mit einem bestätigten Diagnosecode in mindestens zwei Quartalen (M2Q-Kriterium) stellt ein Instrument dar, um den chronischen Charakter der Erkrankung bei der Erfassung der Prävalenz und Inzidenz mit einzubeziehen und einmalige Falschkodierungen auszuschließen. Dabei wurden zusätzlich zu den o. g. Kriterien die folgenden M2Q-Kriterien berücksichtigt:

- Individuen, die im Zeitraum vom 01.01.2019 bis 31.12.2019 in mindestens zwei Quartalen einen ICD-10-GM-Diagnosecode D59.5 Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (Marchiafava-Micheli) im ambulanten Bereich (gesicherte Diagnose) aufwiesen **oder**
- Individuen, die im Zeitraum vom 01.01.2019 bis 31.12.2019 im selben Quartal mindestens eine Zweitdiagnose des ICD-10-GM-Diagnosecodes D59.5 Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (Marchiafava-Micheli) bei einem anderen Arzt im ambulanten Bereich (gesicherte Diagnose) aufwiesen.

Zudem wurden für diese Sensitivitätsanalyse Patienten der InGef-Forschungsdatenbank identifiziert, bei denen zusätzlich zu den o. g. Kriterien zur Definition der 1-Jahres-Inzidenz (vgl. Inzidenz der PNH) folgende Kriterien vorlagen:

- Individuen mit einem stationären ICD-10-GM-Diagnosecode D59.5 Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (Marchiafava-Micheli) (primäre oder sekundäre Entlassungsdiagnose) **oder**
- Individuen mit einem ambulanten Diagnosecode D59.5 Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (Marchiafava-Micheli) validiert durch eine Verschreibung (Abgabedatum) von Eculizumab (ATC-Code L04AA25, PZN 4617364 oder OPS 6-003.h) oder Ravulizumab (PZN 15246480).

Die im Rahmen der Sensitivitätsanalyse ermittelte Anzahl an PNH-Patienten (Prävalenz) und Patienten mit neu diagnostizierter PNH (Inzidenz) im Jahr 2019 wurden auf die deutsche Gesamtbevölkerung im Jahr 2019 hochgerechnet und ist in Tabelle 3-9 dargestellt.

Tabelle 3-9: Sensitivitätsanalyse zur Hochrechnung der 1-Jahres-Prävalenz und 1-Jahres-Inzidenz für die deutsche Gesamtbevölkerung im Jahr 2019

| <b>Population</b>   | <b>Anzahl an Patienten<br/>(N)<br/>[95 %-KI]</b> | <b>Anzahl an Patienten<br/>(Fälle pro eine Million<br/>Einwohner)<br/>[95 %-KI]</b> |
|---|--|---|
| Sensitivitätsanalyse der 1-Jahres-Prävalenz:<br>PNH-Patienten in der deutschen Gesamtbevölkerung <sup>a</sup>                         | 1.073<br>[802 - 1.408]                           | 12,9<br>[9,6 - 16,9]  |
| Sensitivitätsanalyse der 1-Jahres-Inzidenz:<br>Patienten mit neu diagnostizierter PNH in der deutschen Gesamtbevölkerung <sup>b</sup> | 194<br>[89 - 368]                                | 2,3<br>[1,1 - 4,4]  |

a: Die Hochrechnung basiert auf 4.029.077 Individuen, die im Zeitraum vom 01.01.2019 bis 31.12.2019 durchgängig beobachtbar waren (ausgenommen von diesem Beobachtbarkeitskriterium waren Patienten, die im Zeitraum vom 01.01.2019 bis 31.12.2019 geboren wurden oder verstorben sind), und 83.166.711 Individuen in der deutschen Gesamtbevölkerung zum 31.12.2019.

b: Die Hochrechnung basiert auf 3.862.859 Individuen, die im Zeitraum vom 01.01.2018 bis 31.12.2019 durchgängig beobachtbar waren, einschließlich der in diesem Zeitraum geborenen oder frühestens im Jahr 2019 verstorbenen Individuen in der InGef-Forschungsdatenbank und 83.166.711 Individuen in der deutschen Gesamtbevölkerung zum 31.12.2019.

Quelle: Swedish Orphan Biovitrum GmbH 2022 [140], Statistisches Bundesamt 2024 [150].  
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Die Hochrechnung der aus der InGef-Forschungsdatenbank gewonnenen Ergebnisse auf die deutsche Gesamtbevölkerung erfolgte gemäß der Herleitung der Hochrechnung zur 1-Jahres-Prävalenz (vgl. Prävalenz der PNH) und zur 1-Jahres-Inzidenz (vgl. Inzidenz der PNH).

Im Rahmen der Sensitivitätsanalyse wurden in der Stichprobe 52 PNH-Patienten im Jahr 2019 identifiziert, was einer Anzahl von 1.073 PNH-Patienten (Spanne: 802 bis 1.408 Patienten) und eine 1-Jahres-Prävalenz von 12,9 Fällen pro eine Million Einwohner (Spanne: 9,6 bis 16,9 Fälle pro eine Million Einwohner) entspricht (Tabelle 3-9).

In Bezug auf die Inzidenz wurden im Rahmen der Sensitivitätsanalyse 9 Patienten mit neu diagnostizierter PNH im Jahr 2019 identifiziert. Hieraus ergibt sich eine Anzahl von 194 Patienten mit neu diagnostizierter PNH (Spanne: 89 bis 368 Patienten) und eine 1-Jahres-Inzidenz von 2,3 Fällen pro eine Million Einwohner (Spanne: 1,1 bis 4,4 Fälle pro eine Million Einwohner) (Tabelle 3-9).

### **Zusammenfassung der Ergebnisse zur Prävalenz und Inzidenz**

Die Anzahl an PNH-Patienten (Prävalenz) ist in Tabelle 3-4 und die Anzahl an Patienten mit neu diagnostizierter PNH (Inzidenz) in Tabelle 3-7 dargestellt. Bezogen auf die deutsche Gesamtbevölkerung wurden für das Jahr 2019 1.321 PNH-Patienten (Prävalenz von 15,9 Fällen pro eine Million Einwohner) und 388 Patienten mit neu diagnostizierter PNH (Inzidenz von 4,7 Fälle pro eine Million Einwohner) ermittelt. Bei einer vorausgesetzten linearen Progression wäre für das Jahr 2024 mit einer Prävalenz von 19,2 Fällen pro eine Million Einwohner sowie mit einer Inzidenz von 5,8 Fällen pro eine Million Einwohner zu rechnen. Bezogen auf die deutsche Gesamtbevölkerung entspräche dies einer Anzahl von 1.609 PNH-Patienten bzw. einer Anzahl an 483 Personen mit einer Neuerkrankung (siehe auch Tabelle 3-10 und Tabelle 3-11).

### **Angabe zur Unsicherheit der Schätzung der Prävalenz und Inzidenz**

Angaben zur Prävalenz und Inzidenz der Grunderkrankung liegen nur in begrenztem Umfang und für einzelne Länder vor [4-9]. Da für Deutschland keine öffentlich zugängliche systematische Erfassung existiert, wurde eine GKV-Routinedatenanalyse zur Schätzung der Prävalenz und Inzidenz auf Basis der Datengrundlage von 2019 durchgeführt [140].

Regionalen Literaturangaben aus Dänemark, Großbritannien und den USA zufolge liegt die Prävalenz bei 1,8 bis 17,6 Fällen pro eine Million Einwohner [5, 7-9]. Ähnliche Angaben zur Prävalenz liegen auch gemäß der DGHO-Leitlinie vor. Auf Grundlage von Daten aus Großbritannien und Frankreich wird die Prävalenz mit 16 Fällen pro eine Million Einwohnern geschätzt [10]. Die Prävalenz von 15,9 Fällen pro eine Million Einwohner aus der zugrundeliegenden GKV-Routinedatenanalyse [140] ist demnach mit den Angaben aus der Literatur vergleichbar (vgl. auch Tabelle 3-3).

Hinsichtlich der Inzidenz ergibt sich in der Literatur ein breites Spektrum an Inzidenzen von 0,4 aus dem Jahr 1980 bis 5,7 Fällen pro eine Million Einwohner aus dem Zeitraum von 2015 bis 2018. Dabei ist zu beobachten, dass die länderspezifischen Inzidenzen der jüngeren Vergangenheit höher sind bzw. im Laufe der Jahre in den einzelnen Ländern anstieg (Tabelle 3-6) [4-8, 10, 141] Dies ist wahrscheinlich auf verbesserte Diagnosetechniken zurückzuführen. Hier ordnet sich auch das Ergebnis der in diesem Dossier zugrundeliegenden GKV-Routinedatenanalyse mit 4,7 Fällen pro eine Million Einwohnern ein [140].

Die InGef-Forschungsdatenbank stellt mit ihren Leistungsdaten eine nahezu vollständige Erhebung der Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen in Deutschland dar und ist repräsentativ für die deutsche Gesamtbevölkerung. Dennoch unterliegen den obigen Angaben gewisse Unsicherheiten.

In der GKV-Routinedatenanalyse wurde die administrative Prävalenz und Inzidenz bewertet. Eine Überschätzung der Inzidenz ist daher möglich, da PNH-Patienten unter aktivem Warten und Beobachten (sogenanntes *Watch and Wait*) möglicherweise im 1-Jahres-Zeitraum vor der Beobachtung keine Behandlung hatten und somit im Beobachtungsjahr fälschlicherweise als Patienten mit neu diagnostizierter PNH gewertet werden. Zudem sind auch nicht alle PNH-Patienten behandlungsbedürftig [10].

Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung ist trotz des Vorliegens spezifischer Codes in der InGef-Forschungsdatenbank davon auszugehen, dass einige Patienten nicht korrekt oder gar nicht diagnostiziert werden, was zu einer Unterschätzung der Patientenzahlen führen kann. Zudem lag zum Analysezeitpunkt kein ATC-Code und OPS für Ravulizumab vor (Markteinführung 01.08.2019), was ebenfalls zu einer Unterschätzung der Zahlen führen kann.

Um eine Unterschätzung der Prävalenz und Inzidenz zu reduzieren, wurde zunächst die übergeordnete Kategorie (ICD-10-GM-Diagnosecode D59.- Erworbene hämolytische Anämien im ambulanten Bereich) betrachtet. Damit wurde sichergestellt, dass Individuen, die mit Eculizumab oder Ravulizumab behandelt wurden, jedoch nicht korrekt diagnostiziert wurden, in der Schätzung der Prävalenz und Inzidenz erfasst wurden.

Um die Ergebnissicherheit der Daten zu erhöhen, wurde zudem eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt. Da es sich bei der PNH um eine chronische Erkrankung handelt, wurde in der Sensitivitätsanalyse zum einen das M2Q-Kriterium berücksichtigt, das zwei gesicherte ambulante Diagnosen in mindestens zwei Quartalen im Beobachtungsjahr oder eine Zweitdiagnose im selben Quartal durch einen anderen Arzt berücksichtigt. Dies entspricht auch der Vorgehensweise bei der Ermittlung des morbiditätsorientierten Risikostrukturausgleiches (Morbi-RSA) der Krankenkassen [153]. Zum anderen wurden in diese Sensitivitätsanalyse Individuen mit einem stationären Diagnosecode und einem ambulanten Diagnosecode, der durch eine Verschreibung von Eculizumab oder Ravulizumab validiert wurde, eingeschlossen, da diese beiden als ausreichend sicher gelten.

Den Unsicherheiten in den berechneten epidemiologischen Kennzahlen wird durch die Angabe eines 95 %-KI nach Clopper-Pearson Rechnung getragen.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

### Trendberechnung zur Prävalenz

Zur Schätzung der voraussichtlichen Entwicklung der Anzahl an PNH-Patienten in den Jahren 2020 bis 2029 wurde die oben beschriebene Analyse für das Jahr 2019 analog auch für die Jahre 2016 bis 2018 durchgeführt. Die Entwicklung der Anzahl an PNH-Patienten je eine Million Einwohner von 2016 bis 2019 sowie die auf die deutsche Gesamtbevölkerung hochgerechneten Werte wurden mittels linearer Regression bis zum Jahr 2029 extrapoliert.

In der nachfolgenden Tabelle 3-10 und Abbildung 3-9 sind die aus der GKV-Routinedatenanalyse berechneten Fälle je eine Million Einwohner sowie die auf die deutsche Gesamtbevölkerung extrapolierten Patientenzahlen für die Jahre 2016 bis 2029 angegeben.

Tabelle 3-10: Entwicklung und Prognose der 1-Jahres-Prävalenz in der deutschen Gesamtbevölkerung

| Jahr | Anzahl an PNH-Patienten (N) | Anzahl an PNH-Patienten (Fälle pro eine Million Einwohner) |
|------|-----------------------------|--|
| 2016 | 1.143                       | 13,9   |
| 2017 | 1.234                       | 14,9   |
| 2018 | 1.266                       | 15,2   |
| 2019 | 1.321                       | 15,9   |
| 2020 | 1.382 <sup>a</sup>          | 16,6 <sup>a</sup>  |
| 2021 | 1.439 <sup>a</sup>          | 17,2 <sup>a</sup>  |
| 2022 | 1.496 <sup>a</sup>          | 17,9 <sup>a</sup>  |
| 2023 | 1.552 <sup>a</sup>          | 18,5 <sup>a</sup>  |
| 2024 | 1.609 <sup>a</sup>          | 19,2 <sup>a</sup>  |
| 2025 | 1.666 <sup>a</sup>          | 19,8 <sup>a</sup>  |
| 2026 | 1.722 <sup>a</sup>          | 20,5 <sup>a</sup>  |
| 2027 | 1.779 <sup>a</sup>          | 21,1 <sup>a</sup>  |
| 2028 | 1.835 <sup>a</sup>          | 21,7 <sup>a</sup>  |
| 2029 | 1.892 <sup>a</sup>          | 22,4 <sup>a</sup>  |

a: Linear extrapoliert.  
 Quelle: Swedish Orphan Biovitrum GmbH 2022 [140], Swedish Orphan Biovitrum GmbH 2023 [154].  
 Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

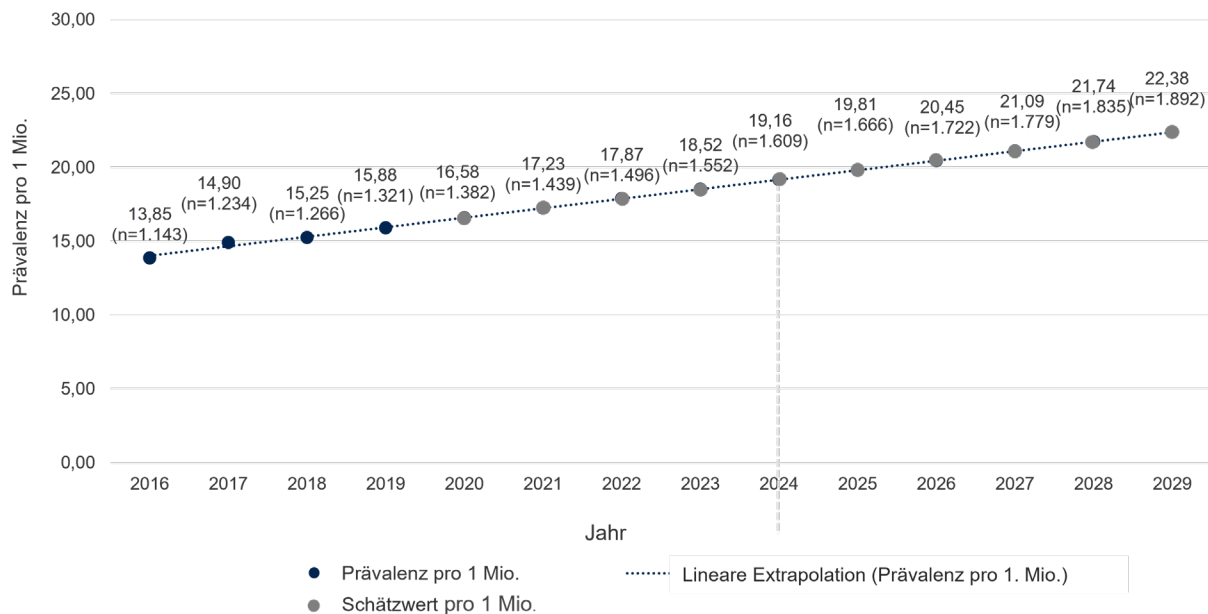


Abbildung 3-9: Entwicklung und Prognose der 1-Jahres-Prävalenz in der deutschen Gesamtbevölkerung

Quelle: Swedish Orphan Biovitrum GmbH 2022 [140], Swedish Orphan Biovitrum GmbH 2023 [154].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle 3-10 und Abbildung 3-9 zeigen für die Analysejahre 2016 bis 2019 auf Basis der InGef-Forschungsdatenbank einen Aufwärtstrend an PNH-Patienten. Im Jahr 2016 wurden hochgerechnet auf die deutsche Gesamtbevölkerung 1.143 PNH-Patienten identifiziert, was einer 1-Jahres-Prävalenz von 13,9 Fällen pro eine Million Einwohner entspricht. Im Jahr 2019 wurden in der deutschen Gesamtbevölkerung 1.321 PNH-Patienten ermittelt, was einer 1-Jahres-Prävalenz von 15,9 Fällen pro eine Million Einwohner entspricht.

Bei einer linearen Fortschreibung der Veränderung der Anzahl an PNH-Patienten für die Jahre 2020 bis 2029 ergibt sich für das Jahr 2029 eine 1-Jahres-Prävalenz von 22,4 Fälle pro eine Million Einwohner. Das entspräche einer absoluten Anzahl von 1.892 PNH-Patienten in der deutschen Gesamtbevölkerung (Tabelle 3-10, Abbildung 3-9).

### Trendberechnung zur Inzidenz

Zur Schätzung der voraussichtlichen Entwicklung der Patienten mit neu diagnostizierter PNH in den Jahren 2020 bis 2029, wurde die oben beschriebene Analyse für das Jahr 2019 analog auch für die Jahre 2016 bis 2018 durchgeführt. Die Entwicklung der Anzahl an neu diagnostizierten Patienten je eine Million Einwohner von 2016 bis 2019 sowie die auf die deutsche Gesamtbevölkerung hochgerechneten Werte wurden mittels linearer Regression bis zum Jahr 2029 extrapoliert.

In der nachfolgenden Tabelle 3-11 und Abbildung 3-10 sind die aus der GKV-Routinedatenanalyse berechneten Fälle je eine Million Einwohner sowie die extrapolierten Patientenzahlen auf die deutsche Gesamtbevölkerung für die Jahre 2016 bis 2029 angegeben.

Tabelle 3-11: Entwicklung und Prognose der 1-Jahres-Inzidenz in der deutschen Gesamtbevölkerung

| <b>Jahr</b> | <b>Anzahl an Patienten mit neu diagnostizierter PNH (N)</b> | <b>Anzahl an Patienten mit neu diagnostizierter PNH (Fälle pro eine Million Einwohner)</b> |
|-------------|---|--|
| 2016        | 292   | 3,5  |
| 2017        | 403   | 4,9  |
| 2018        | 321   | 3,9  |
| 2019        | 388   | 4,7  |
| 2020        | 402 <sup>a</sup>  | 4,8 <sup>a</sup>   |
| 2021        | 422 <sup>a</sup>  | 5,1 <sup>a</sup>   |
| 2022        | 442 <sup>a</sup>  | 5,3 <sup>a</sup>   |
| 2023        | 462 <sup>a</sup>  | 5,5 <sup>a</sup>   |
| 2024        | 483 <sup>a</sup>  | 5,8 <sup>a</sup>   |
| 2025        | 503 <sup>a</sup>  | 6,0 <sup>a</sup>   |
| 2026        | 523 <sup>a</sup>  | 6,2 <sup>a</sup>   |
| 2027        | 544 <sup>a</sup>  | 6,5 <sup>a</sup>   |
| 2028        | 564 <sup>a</sup>  | 6,7 <sup>a</sup>   |
| 2029        | 584 <sup>a</sup>  | 6,9 <sup>a</sup>   |

a: Linear extrapoliert.  
 Quelle: Swedish Orphan Biovitrum GmbH 2022 [140], Swedish Orphan Biovitrum GmbH 2023 [154].  
 Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

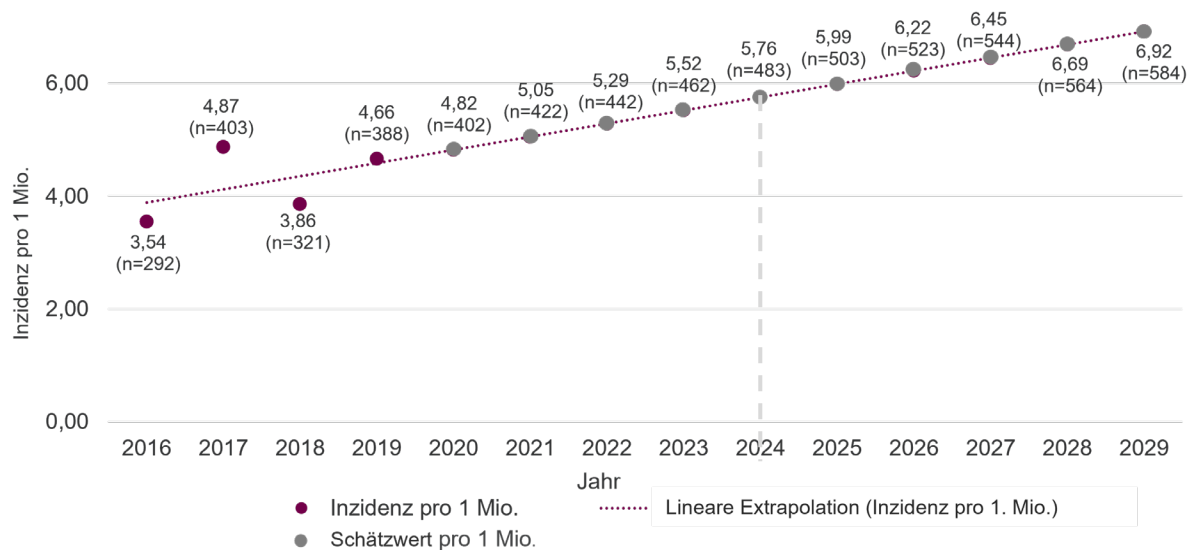


Abbildung 3-10: Entwicklung und Prognose der 1-Jahres-Inzidenz in der deutschen Gesamtbevölkerung

Quelle: Swedish Orphan Biovitrum GmbH 2022 [140], Swedish Orphan Biovitrum GmbH 2023 [154].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

In den Analysejahren 2016 bis 2019 war auf Basis der InGef-Forschungsdatenbank und hochgerechnet auf die deutsche Gesamtbevölkerung ein Aufwärtstrend an neu diagnostizierten PNH-Patienten zu verzeichnen. Im Jahr 2016 wurden in der deutschen Gesamtbevölkerung 292 Patienten mit PNH neu diagnostiziert, was einer 1-Jahres-Inzidenz von 3,5 Fällen pro eine Million Einwohnern entspricht. Im Jahr 2019 wurden 388 Patienten in der deutschen Bevölkerung mit einer PNH neu diagnostiziert, was einer 1-Jahres-Inzidenz von 4,7 Fällen pro eine Million Einwohnern entspricht (Tabelle 3-11, Abbildung 3-10).

Bei einer linearen Fortschreibung der Anzahl an neu-diagnostizierten PNH-Patienten für die Jahre 2020 bis 2029 ergibt sich für das Jahr 2029 eine 1-Jahres-Inzidenz von 6,9 Fälle pro eine Million Einwohner (Tabelle 3-11, Abbildung 3-10). Zu berücksichtigen ist hierbei, dass die Inzidenz überschätzt sein kann, da die administrative Inzidenz erhoben wurde (vgl. auch Angabe zur Unsicherheit der Schätzung der Prävalenz und Inzidenz). Zudem sind auch nicht alle PNH-Patienten behandlungsbedürftig [10].



### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden ([www.bundesgesundheitsministerium.de](http://www.bundesgesundheitsministerium.de)).

Tabelle 3-12: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

| Bezeichnung der Therapie<br>(zu bewertendes Arzneimittel)               | Anzahl der Patienten in der<br>Zielpopulation (inklusive<br>Angabe der Unsicherheit) | Anzahl der GKV-Patienten in<br>der Zielpopulation (inklusive<br>Angabe der Unsicherheit) |
|---|--|--|
| Pegcetacoplan (Aspaveli®)   | 227 - 289<br>(113 - 485)   | 199 - 254<br>(100 - 426)   |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. |  |  |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

#### Zielpopulation von Pegcetacoplan

Die Zielpopulation von Pegcetacoplan umfasst gemäß Fachinformation erwachsene Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die eine hämolytische Anämie haben [82]. In dem vorliegenden Dossier mit der Kodierung B bezieht sich die Darstellung der Zielpopulation von Pegcetacoplan auf die durch die Indikationserweiterung neu zugelassene Population erwachsener Patienten mit PNH, die zuvor nicht mit einem Komplementinhibitor behandelt wurden und eine hämolytische Anämie aufweisen (im Folgenden bezeichnet als nicht vorbehandelte erwachsene PNH-Patienten, die eine hämolytische Anämie haben).

Zur Bestimmung der Größe dieser Teilpopulation, wurde die in Abschnitt 3.2.3 beschriebene retrospektive Krankenkassendatenanalyse um die folgenden, zusätzlichen Einschlusskriterien bzw. Selektionsschritte erweitert (Abbildung 3-11) sowie, basierend auf publizierten Daten (Tabelle 3-13), die folgenden Annahmen getroffen [140, 154, 155].

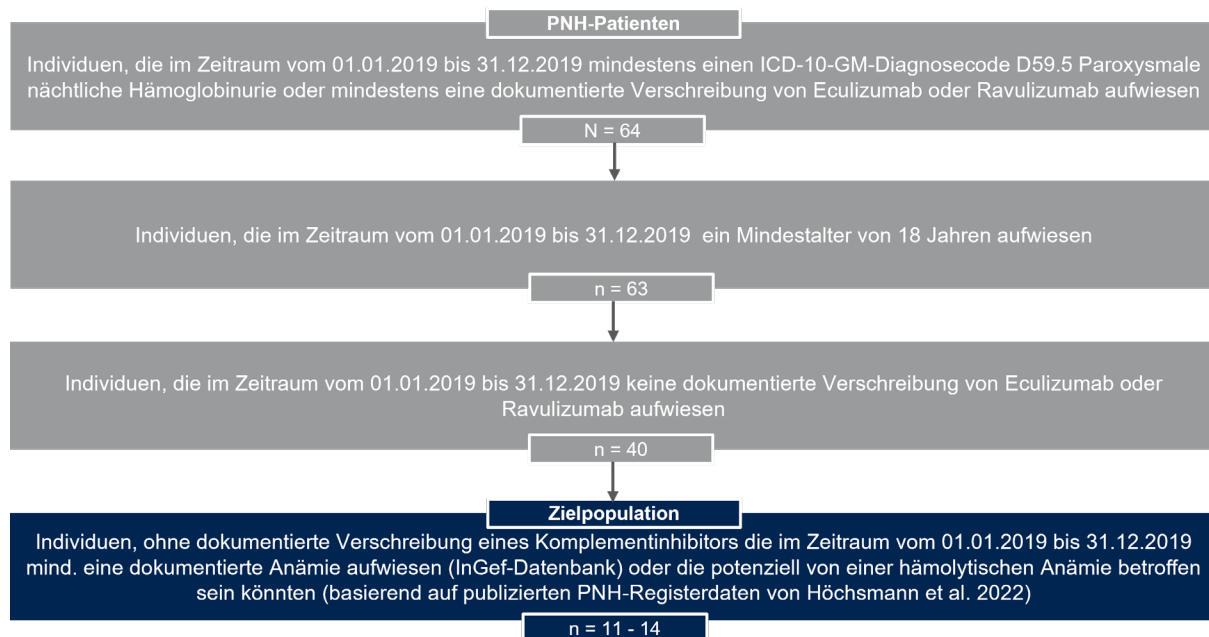


Abbildung 3-11: Vorgehen zur Herleitung der Zielpopulation von Pegcetacoplan sowie der GKV-Zielpopulation von Pegcetacoplan

Quelle: Eigene Abbildung basierend auf der GKV-Routinedatenanalyse [140], [154] sowie auf PNH-Registeranalysen von Höchsmann et al. 2022 [155].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

### 1. *PNH-Patienten*

Als Ausgangsbasis für die Ermittlung der Zielpopulation von Pegcetacoplan diente die in Abschnitt 3.2.3 in der Tabelle 3-4 dargestellte 1-Jahres-Prävalenz, die folgende Einschlusskriterien definierte:

- Individuen, die im Zeitraum vom 01.01.2019 bis 31.12.2019 mindestens einen ICD-10-GM-Diagnosecode D59.5 Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (Marchiafava-Micheli) im ambulanten Bereich (gesicherte Diagnose) oder im stationären Bereich (primäre oder sekundäre Entlassungsdiagnose) aufwiesen **oder**
- Individuen, die im Zeitraum vom 01.01.2019 bis 31.12.2019 mindestens eine dokumentierte Verschreibung (Abgabedatum) von Eculizumab (ATC-Code L04AA25, PZN 4617364 oder OPS 6-003.h) oder Ravulizumab (PZN 15246480) im ambulanten bzw. stationären Bereich aufwiesen. Daraus ergab sich eine Anzahl von 64 PNH-Patienten für das Jahr 2019.

### 2. *Erwachsene PNH-Patienten*

Die erhaltene Population der PNH-Patienten wurde um diejenigen Patienten angepasst, die im Zeitraum vom 01.01.2019 bis 31.12.2019 ein Mindestalter von 18 Jahren aufwiesen. Dadurch ergab sich eine Anzahl an 63 PNH-Patienten.

### **3. Erwachsene, nicht mit Komplementinhibitor vorbehandelte PNH-Patienten**

#### **3.1. PNH-Patienten unter Komplementinhibitor Behandlung**

Von den erwachsenen PNH-Patienten wurde der Anteil an Individuen ermittelt, der im Zeitraum vom 01.01.2019 bis 31.12.2019 mindestens eine dokumentierte Verschreibung (Abgabedatum) eines im Analysezeitraum zugelassenen Arzneimittels zur medikamentösen Behandlung der PNH, respektive von Eculizumab (ATC-Code L04AA25, PZN 4617364 oder OPS 6-003.h) oder Ravulizumab (PZN 15246480), im ambulanten bzw. stationären Bereich aufwies. Hieraus ergab sich eine Anzahl an 23 PNH-Patienten bzw. ein Anteil von 36,51 % der PNH-Patienten mit einer dokumentierten Verschreibung von Eculizumab oder Ravulizumab.

#### **3.2. PNH-Patienten ohne Komplementinhibitor-Behandlung**

Durch Subtraktion der in Schritt 3.1 ermittelten Anzahl an erwachsenen PNH-Patienten mit mindestens einer dokumentierten Verschreibung von Eculizumab oder Ravulizumab von der in Schritt 2 ermittelten Anzahl an erwachsenen PNH-Patienten, wurde die Anzahl an Individuen ermittelt, die im Zeitraum vom 01.01.2019 bis 31.12.2019 nicht mit einem Komplementinhibitor behandelt wurde. Daraus ergab sich eine Anzahl von 40 erwachsenen Patienten mit PNH, die keine dokumentierte Behandlung mit einem in der Indikation zugelassenen Komplementinhibitor aufwiesen. Dies entspricht einem Anteil an unbehandelten PNH-Patienten von 63,49 %.

### **4. Zielpopulation von Pegcetacoplan**

In einem letzten Schritt wurde aus der erhaltenen Population an erwachsenen PNH-Patienten, die zuvor nicht mit einem Komplementinhibitor behandelt worden waren, die Anzahl an Individuen ermittelt, die im Zeitraum vom 01.01.2019 bis 31.12.2019 mindestens eine dokumentierte Anämie-Diagnose aufwiesen (ICD-10-GM-Diagnosecodes D50, D51, D52, D53, D55, D58, D59.0, D59.1, D59.2, D59.4, D59.8, D63, D64).

Auf Basis dieser Herleitung ergab sich in der InGef-Forschungsdatenbank ein Anteil von 27,5 %, der einer Anzahl von 11 erwachsenen, nicht vorbehandelten PNH-Patienten, die im Analysezeitraum vom 01.01.2019 bis 31.12.2019 eine dokumentierte Anämie aufwiesen, entspricht.

Zusätzlich wurde der prozentuale Anteil an nicht vorbehandelten PNH-Patienten berechnet, die potenziell von einer hämolytischen Anämie betroffen sein könnten. Als Grundlage dafür diente eine Publikation von Höchsmann et al. aus dem Jahr 2022 zu Analysedaten des internationalen PNH-Registers (NCT01374360) [155].

Das internationale PNH-Register (NCT01374360) ist eine prospektive, multinationale Beobachtungsstudie, die im Jahr 2004 vom pharmazeutischen Unternehmer Alexion, initiiert wurde, um den natürlichen Krankheitsverlauf von PNH zu untersuchen. Die institutionellen Review Boards (oder Äquivalente) der teilnehmenden Zentren haben das Register genehmigt. Zudem wird das Register in Übereinstimmung mit den Leitlinien der *Good Clinical Practice* des *International Council for Harmonisation* durchgeführt. Vor der Aufnahme in das Register ist von dem jeweiligen Patienten eine schriftliche Einverständniserklärung erforderlich. Für die Aufnahme in das Register kommen, unabhängig vom Behandlungsstatus, Patienten jeglichen Alters in Frage, die zum Zeitpunkt der Studie oder zum Zeitpunkt der Datenanalyse eine klinische PNH-Diagnose, basierend auf einer beliebigen diagnostischen Methode oder einen nachweisbaren PNH-Klon  $\geq 0,01$  % aufweisen. Im Rahmen des Registers werden zu Beginn der Behandlung, bei der Aufnahme in die Studie und danach alle sechs Monate medizinische Informationen zu den Patienten und Fragebogendaten erhoben [155].

In die Analyse von Höchsmann et al. gingen Patienten aus dem PNH-Register ein, für die Daten zu ihrem Eculizumab-Behandlungsstatus (d. h. jemals mit Eculizumab behandelt: ja oder nein) und zu ihrer Krankheitsaktivität (*High Disease Activity*, HDA) zu Studienbeginn verfügbar waren. Da zum Zeitpunkt der Analyse im Mai 2017 außer Eculizumab keine weiteren Komplementinhibitoren zur medikamentösen Behandlung der PNH zugelassen waren, ergeben diese Daten einen vollständigen Überblick zu Komplementinhibitor vorbehandelten/nicht vorbehandelten Patienten des PNH-Registers. Dabei wurden die Patienten in folgende vier Gruppen stratifiziert: Patienten mit HDA/nie behandelt, Patienten ohne HDA/nie behandelt, Patienten mit HDA/Eculizumab behandelt, Patienten ohne HDA/Eculizumab behandelt [155].

Eine hohe HDA der PNH war definiert als Nachweis einer signifikanten Hämolyse (LDH-Wert  $\geq 1,5$  x ULN) sowie dem Vorliegen eines oder mehrerer der folgenden PNH-bezogenen, klinischen Symptome:

- ein schwerwiegendes unerwünschtes vaskuläres Ereignis (MAVE, einschließlich thrombotischer Ereignisse),
- Anämie (definiert durch einen Hb-Wert  $< 10$  g/dl) oder
- durch einen Arzt bestätigte Bauchschmerzen, Dyspnoe, Dysphagie, erektile Dysfunktion, Müdigkeit und/oder Hämoglobinurie in der Vorgeschichte.

Laut der DGHO-Leitlinie, sind die genannten PNH-bezogenen Symptome klassische Charakteristika einer chronischen hämolytischen Anämie bzw. stehen mit hämolytischen Krisen in Zusammenhang [10]. Schlussfolgernd kann davon ausgegangen werden, dass eine HDA eine hämolytische Anämie widerspiegelt, und die von Höchsmann et al. erhobenen Analysedaten zu Patienten des PNH-Registers [155], auf die Berechnung der Zielpopulation von Pegcetacoplan übertragbar sind.

Tabelle 3-13: Anzahl der PNH-Patienten im internationalen PNH-Register mit einer HDA

|  |  |  |  |
|--|--|--|--|
| Gesamtzahl der Patienten im internationalen PNH-Register (Stand: Mai 2017)<br><b>N = 4.901</b><br>davon              |  |  |  |
| PNH-Patienten mit vollständigem Datensatz zu HDA-Status und Eculizumab-Behandlung<br><b>N = 3.008</b>                |  |  |  |
| davon<br><b>unbehandelte Patienten</b>   |  | davon<br><b>mind. 1x mit Eculizumab behandelte Patienten</b> |  |
| <b>n = 1.922</b><br>(63,90 %)  |  | <b>n = 1086</b><br>(36,10 %)                                 |  |
| davon  |  | davon  |  |
| Patienten mit HDA<br>n = 651<br>(33,87 %)  | Patienten ohne HDA<br>n = 1.271<br>(66,13 %) | Patienten mit HDA<br>n = 913<br>(84,07 %)                    | Patienten ohne HDA<br>n = 173<br>(15,93 %) |
| Quelle: nach Höchsmann et al. 2022 [155].<br>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. |  |  |  |

Zum Zeitpunkt der Analyse im Mai 2017 nahmen 4.901 PNH-Patienten am Internationalen PNH-Register teil. Davon hatten 3.008 Patienten einen vollständigen Datensatz bezüglich ihres Eculizumab-Behandlungsstatus und HDA-Status. Von diesen Studienteilnehmern waren 1.922 Patienten noch nie und 1.086 Patienten mindestens einmal mit Eculizumab behandelt worden. Von den Patienten ohne vorangegangene Behandlung mit Eculizumab wiesen 651 Patienten eine HDA auf. Auf Basis dieser Zahlen lässt sich ein Patientenanteil von ca. 63,90 % berechnen, der unabhängig vom HDA-Status, noch nie mit Eculizumab behandelt worden war. Davon wiederum wies ein Anteil von 33,87 % der Patienten eine HDA auf (siehe Tabelle 3-13) [155].

Durch die Zugrundelegung des Anteils von 33,87 % PNH-Patienten mit einer HDA aus den Analysen des PHN-Register, lässt sich, ausgehend von der in Schritt 3.2 ermittelten Anzahl von 40 Individuen mit PNH, die im Zeitraum vom 01.01.2019 bis 31.12.2019 keine dokumentierte, vorangegangene Behandlung mit einem Komplementinhibitor aufwiesen, für die Zielpopulation eine Anzahl von 14 erwachsenen PNH-Patienten berechnen, die potenziell von einer hämolytischen Anämie betroffen sind (Abbildung 3-11, Schritt 4).

Somit ergibt sich aus den beiden genannten Analyseansätzen eine Spanne von 11 bis 14 Patienten in der Zielpopulation von Pegcetacoplan.

***Herleitung der Hochrechnung auf die deutsche GKV-Bevölkerung***

Die aus der Analyse der InGef-Forschungsdatenbank sowie aus den publizierten PNH-Registerdaten gewonnenen Ergebnisse zur Anzahl an Patienten in der Zielpopulation wurden auf die deutsche Gesamtbevölkerung hochgerechnet. Die Stichprobengröße der InGef-Forschungsdatenbank, die der Analyse zur Zielpopulation im Jahr 2019 zugrunde lag, umfasste 4.029.077 Versicherte, die im Zeitraum vom 01.01.2019 bis 31.12.2019 durchgehend beobachtbar waren, einschließlich der in diesem Zeitraum geborenen oder frühestens im Jahr 2019 verstorbenen Individuen [140]. Der Bevölkerungsstand zum 31.12.2019 betrug 83.166.711 Personen [150]. Zur Hochrechnung der Patientenzahlen in der Zielpopulation auf die deutsche Gesamtbevölkerung wurde folgende Formel verwendet:

$$\frac{\text{Spanne der Patienten in der Zielpopulation}}{\text{Stichprobe der InGef-Forschungsdatenbank}} * \text{dt. Bevölkerungsstand 31.12.2019}$$

$$= \frac{11 \text{ bis } 14}{4.029.077} * 83.166.711 = 227 \text{ bis } 289$$

Somit befanden sich im Jahr 2019 in der deutschen Gesamtbevölkerung 227 bis 289 Patienten in der Zielpopulation. Die untere und obere Spanne wurde analog zur 1-Jahres-Prävalenz mit dem KI nach Clopper-Pearson berechnet [152]. Bei einer unteren Patientenzahl von 227 Personen liegt die Spanne zwischen 113 bis 406 Patienten in der Zielpopulation und bei einer oberen Patientenzahl von 289 Personen liegt die Spanne zwischen 158 bis 485 Patienten in der Zielpopulation. Daraus kann insgesamt eine Spanne von 113 bis 485 Patienten in der Zielpopulation gebildet werden.

Zusätzlich wurden die aus der Analyse der InGef-Forschungsdatenbank gewonnenen Ergebnisse zur Anzahl an Patienten in der Zielpopulation auf die deutsche GKV-Bevölkerung hochgerechnet. Ausgehend von einem Anteil von 87,84 % der GKV-Versicherten an der deutschen Gesamtbevölkerung im Jahr 2019 [148, 150] ergab sich folgende Berechnung:

$$\text{Patienten in der Zielpopulation in der dt. Bevölkerung} * \frac{\text{Anteil GKV-Versicherte an dt. Gesamtbevölkerung}}{100}$$

$$= 227 \text{ bis } 289 * \frac{87,84}{100} = 199 \text{ bis } 254$$

Im Jahr 2019 befanden sich somit in der deutschen GKV-Bevölkerung 199 bis 254 Patienten in der Zielpopulation. Die untere und obere Spanne wurde analog zur 1-Jahres-Prävalenz mit dem KI nach Clopper-Pearson berechnet [152]. Bei einer unteren Patientenzahl von 199 Personen in der GKV-Bevölkerung liegt die Spanne zwischen 100 bis 357 Patienten in der Zielpopulation und bei einer oberen Patientenzahl von 254 Personen in der GKV-Bevölkerung liegt die Spanne zwischen 139 bis 426 Patienten in der Zielpopulation. Daraus lässt sich für die GKV-Bevölkerung insgesamt eine Spanne von 100 bis 426 Patienten in der Zielpopulation bilden.

### **Angabe zur Unsicherheit der Schätzung der Anzahl an Patienten in der Zielpopulation für Pegcetacoplan**

Die Angaben zur Anzahl an Patienten in der Zielpopulation beruhen in erster Linie auf einer dafür durchgeführten GKV-Routinedatenanalyse [140]. Als Ausgangsbasis für die Ermittlung der Zielpopulation diente die in Abschnitt 3.2.3 in der Tabelle 3-4 dargestellte Prävalenz der PNH.

Anschließend wurde anhand der GKV-Routinedaten die Anzahl an PNH-Patienten ermittelt, die keine dokumentierte Verschreibung eines Komplementinhibitors aufwiesen. Der hiernach ermittelte Anteil von 63,49 % der PNH-Patienten in Deutschland, die im Jahr 2019 keine dokumentierte Verschreibung eines Komplementinhibitors aufwiesen, ist annähernd vergleichbar mit den Ergebnissen aus der von Höchsmann et al. im Jahr 2022 publizierten Analyse zu internationalen PNH-Registerdaten [155]. Zum Zeitpunkt der Analyse im Jahr 2017 war ein Anteil von 63,90 % der im PNH-Register eingeschlossenen Patienten, die über ausreichende Daten zu einer jemals vorangegangenen Behandlung mit Eculizumab (ja/nein) verfügten, noch nie mit Eculizumab behandelt worden [155]. Zwar ist anzumerken, dass das Kriterium einer Behandlung der Patienten mit Eculizumab (ja/nein) nicht auf einen fest definierten Beobachtungszeitraum eingegrenzt war und daher alle der jemals mit Eculizumab behandelten Patienten ausschloss [155], so ist dennoch, durch den chronischen Charakter der Erkrankung und einer damit bedingten dauerhaften Anwendung von Eculizumab [93], von einem realistisch widerspiegelten Anteil an Patienten ohne vorangegangener Behandlung mit Eculizumab auszugehen. Darüber hinaus wurde in der PNH-Registerstudie nicht zwischen pädiatrischen und erwachsenen Patienten unterschieden [155], was zu einer leichten Verzerrung bei der Übertragbarkeit der Ergebnisse führen könnte. Wie sich jedoch anhand der im Rahmen der GKV-Routinedatenanalyse ermittelten, altersabhängigen Anteilen an PNH-Patienten zeigt, sind von der Erkrankung deutlich mehr Erwachsene (> 98 %) und Kinder und Jugendliche kaum betroffen (Tabelle 3-5), sodass dieser Aspekt bei der Betrachtung der Ergebnisse aus der PNH-Registerstudie zu vernachlässigen ist.

Die im letzten Schritt anhand der GKV-Routinedaten bestimmte Anzahl an Patienten in der Zielpopulation lässt sich ebenfalls mit den von Höchsmann et al. publizierten Ergebnissen aus der PNH-Registeranalyse untermauern. Anhand der InGef-Datenbankanalyse ließ sich über die Diagnosekodierungen einer Anämie eine Anzahl von 11 Patienten in der Zielpopulation von Pegcetacoplan bestimmen. Dies entspricht einem prozentualen Anteil von 27,5 % an nicht vorbehandelten PHN-Patienten, die zusätzlich eine dokumentierte Anämie aufweisen.

Das Diagnosekriterium einer Anämie bildet jedoch nicht explizit eine hämolytische Anämie ab. Um dieser Unsicherheit zu begegnen, wurde daher, zusätzlich zum Anämie-Diagnosekriterium, die Anzahl an Patienten berechnet, die potenziell von einer Anämie betroffen sein können. Als Grundlage dafür dienten ebenfalls die InGef-Datenbank sowie die von Höchsmann et al. publizierten Ergebnisse aus der PNH-Registeranalyse. Auf Basis dieser beiden Analyseansätze wurde dementsprechend eine Spanne für die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation gebildet, in der sich die Unsicherheit in der Herleitung der Zielpopulation widerspiegelt.

Mittels der PNH-Registerdaten ließ sich ein Anteil an niemals mit Eculizumab-vorbehandelten Patienten mit PNH, die eine sogenannte hohe Krankheitslast (HDA) aufwiesen, von 33,87 % bestimmen [155]. Eine HDA wie sie in der Analyse von Höchsmann et al. definiert ist [155], ist laut DGHO-Leitlinie ein klassisches Charakteristikum einer hämolytischen Anämie bzw. einer hämolytischen Krise (siehe oben) [10]. Somit lässt sich der Anteil an PNH-Patienten mit einem Nachweis einer HDA auf den Anteil an PNH-Patienten mit einer hämolytischen Anämie übertragen.

Unter der Annahme, dass 33,87 % der in der GKV versicherten PNH-Patienten ohne dokumentierte, vorangegangene Behandlung mit einem Komplementinhibitor eine hämolytische Anämie aufweisen, lässt sich auf Grundlage der Daten in der InGef-Forschungsdatenbank eine Anzahl von 14 Patienten für die Zielpopulation von Pegcetacoplan berechnen. Auf Basis der unterschiedlichen Analyseschritte ergibt sich eine Anzahl von 11 bis 14 Patienten in der Zielpopulation von Pegcetacoplan.

Hochgerechnet auf die deutsche GKV-Bevölkerung im Jahr 2019 ist dies eine Anzahl von 199 bis 254 Patienten in der Zielpopulation. Diese Anzahl deckt sich ebenfalls mit der vom IQWiG im Rahmen einer vorangegangenen Nutzenbewertung zum Komplementinhibitor Ravulizumab berechneten Anzahl von 210 bis 562 erwachsenen, therapienaiven Patienten mit PNH und hoher Krankheitsaktivität in der GKV [100] und bestätigt die oben genannte Herangehensweise zur Herleitung der Zielpopulation von Pegcetacoplan.

Insgesamt wurde mit den GKV-Routinedaten und den von Höchsmann et al. im Jahr 2022 publizierten PNH-Registerdaten die beste verfügbare Evidenz herangezogen. Trotz der hohen Aussagekraft der InGef-Forschungsdatenbank und des internationalen PNH-Registers ist die Schätzung der Anzahl an Patienten in der Zielpopulation von Pegcetacoplan mit Unsicherheiten verbunden (vgl. Angabe zur Unsicherheit der Schätzung der Prävalenz und Inzidenz).

### **3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.*



Tabelle 3-14: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

| Bezeichnung der Therapie<br>(zu bewertendes<br>Arzneimittel)            | Bezeichnung der Patientengruppe<br>mit therapeutisch bedeutsamem<br>Zusatznutzen        | Ausmaß des<br>Zusatznutzens                                | Anzahl der<br>Patienten in<br>der GKV |
|---|---|--|---------------------------------------|
| Pegcetacoplan (Aspaveli®)   | Nicht vorbehandelte erwachsene<br>PNH-Patienten, die eine<br>hämolytische Anämie haben. | Hinweis auf einen<br><b>beträchtlichen</b><br>Zusatznutzen | 199 - 254<br>(100 - 426)              |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. |   |  |                                       |

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.*

Die Patientengruppe, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen beansprucht wird, entspricht der Zielpopulation. Die Größe der Zielpopulation wurde, wie unter Abschnitt 3.2.4 beschrieben, berechnet.

Das Ausmaß des Zusatznutzens von Pegcetacoplan wurde auf Basis der Ergebnisse der PRINCE-Studie bewertet (siehe Modul 4B, Abschnitt 4.4).

### 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.*

*Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

Zur Erstellung der Abschnitte 3.2.1 und 3.2.2 wurden für die Beschreibung der Erkrankung bzw. des therapeutischen Bedarfs in einer Freihandsuche relevante Publikationen identifiziert (Suchzeitraum: bis 23.04.2024). Die Beschreibung der Zielpopulation erfolgte basierend auf den Informationen der Fachinformation von Pegcetacoplan [82].

Zur Bestimmung der Prävalenz und Inzidenz wurde eine Freihandsuche nach öffentlich verfügbaren Angaben durchgeführt (Suchzeitraum: bis 23.04.2024). Da für Deutschland keine öffentlich zugängliche systematische Erfassung vorlag, wurden epidemiologische Daten zur Prävalenz und Inzidenz von PNH-Patienten und zur Quantifizierung der Zielpopulation von Pegcetacoplan auf Basis einer GKV-Routinedatenanalyse erhoben. Die Methodik dieser Analyse wird in den Abschnitten 3.2.3 und 3.2.4 ausführlich beschrieben. Ergänzend wurde zur Bestimmung der Zielpopulation auf publizierte Daten aus dem internationalen PNH-Register zurückgegriffen.

Für den Abschnitt 3.2.4 waren keine weiteren Angaben notwendig, da die Zielpopulation der Anzahl an Patienten mit beträchtlichem Zusatznutzen entspricht.

### **3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2014;124(18):2804-2811.
2. Brodsky RA. Complement in hemolytic anemia. *Blood*. 2015;126(22):2459-2465.
3. Röth A, Dührsen U. Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie. *Dtsch Arztebl*. 2007;104(4):192-197.
4. Devalet B, Mullier F, Chatelain B, Dogne JM, Chatelain C. Pathophysiology, diagnosis, and treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a review. *Eur J Haematol*. 2015;95(3):190-198.
5. Jalbert JJ, Chaudhari U, Zhang H, Weyne J, Shammo JM. Epidemiology of PNH and Real-World Treatment Patterns Following an Incident PNH Diagnosis in the US. *Blood*. 2019;134(Supplement\_1):3407-3407.
6. Korkama E-S, Overgaard U, Tjønnfjord E, Vikman M, Ahmadi A, Pelliniemi T-T, et al. Poster: The Incidence Of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Cell Clones In The Nordic Countries (PF314). *HemaSphere*; 2018. p. 109-110.
7. Hansen DL, Möller S, Andersen K, Gaist D, Frederiksen H. Increasing Incidence and Prevalence of Acquired Hemolytic Anemias in Denmark, 1980-2016. *Clin Epidemiol*. 2020;12:497-508.

8. Hill A, Platts PJ, Smith A, Richards SJ, Cullen MJ, Hill QA, et al. The Incidence and Prevalence of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) and Survival of Patients in Yorkshire. *Blood*. 2006;108(11):985.
9. Mon Pere N, Lenaerts T, Pacheco JM, Dingli D. Evolutionary dynamics of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *PLoS Comput Biol*. 2018;14(6):e1006133.
10. DGHO. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH) - Leitlinie. 2023.
11. Loschi M, Porcher R, Barraco F, Terriou L, Mohty M, de Guibert S, et al. Impact of eculizumab treatment on paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a treatment versus no-treatment study. *Am J Hematol*. 2016;91(4):366-370.
12. Takeda J, Miyata T, Kawagoe K, Iida Y, Endo Y, Fujita T, et al. Deficiency of the GPI anchor caused by a somatic mutation of the PIG-A gene in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Cell*. 1993;73(4):703-711.
13. Brodsky RA. How do PIG-A mutant paroxysmal nocturnal hemoglobinuria stem cells achieve clonal dominance? *Expert Rev Hematol*. 2009;2(4):353-356.
14. Parker CJ. Update on the diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Hematology Am Soc Hematol*. 2016:208-216.
15. Parker CJ. Molecular basis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Stem Cells*. 1996;14(4):396-411.
16. Borowitz MJ, Craig FE, DiGiuseppe JA, Illingworth AJ, Rosse W, Sutherland DR, et al. Guidelines for the diagnosis and monitoring of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and related disorders by flow cytometry. *Cytometry B Clin Cytom*. 2010;78(4):211-230.
17. Inoue N, Izui-Sarumaru T, Murakami Y, Endo Y, Nishimura J, Kurokawa K, et al. Molecular basis of clonal expansion of hematopoiesis in 2 patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH). *Blood*. 2006;108(13):4232-4236.
18. Bagby GC, Meyers G. Bone marrow failure as a risk factor for clonal evolution: prospects for leukemia prevention. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2007:40-46.
19. Luzzatto L. Recent advances in the pathogenesis and treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *F1000Res*. 2016;5.
20. Sarma JV, Ward PA. The complement system. *Cell Tissue Res*. 2011;343(1):227-235.
21. Risitano AM, Ricklin D, Huang Y, Reis ES, Chen H, Ricci P, et al. Peptide inhibitors of C3 activation as a novel strategy of complement inhibition for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2014;123(13):2094-2101.
22. Baas I, Delvasto-Nunez L, Ligthart P, Brouwer C, Folman C, Reis ES, et al. Complement C3 inhibition by compstatin Cp40 prevents intra- and extravascular hemolysis of red blood cells. *Haematologica*. 2020;105(2):e57-e60.
23. Wong EKS, Kavanagh D. Diseases of complement dysregulation - an overview. *Semin Immunopathol*. 2018;40(1):49-64.
24. Merle NS, Church SE, Fremeaux-Bacchi V, Roumenina LT. Complement System Part I - Molecular Mechanisms of Activation and Regulation. *Front Immunol*. 2015;6(262).
25. 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.

26. Kim Y, Lim J, Kim M, Kim Y, Lee JW, Han K. Quantitation of CD55 and CD59 expression on reticulocytes and mature erythrocytes in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, aplastic anemia, and healthy control subjects. *Ann Clin Lab Sci.* 2010;40(3):226-232.
27. Holguin MH, Fredrick LR, Bernshaw NJ, Wilcox LA, Parker CJ. Isolation and characterization of a membrane protein from normal human erythrocytes that inhibits reactive lysis of the erythrocytes of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *J Clin Invest.* 1989;84(1):7-17.
28. Yamashina M, Ueda E, Kinoshita T, Takami T, Ojima A, Ono H, et al. Inherited complete deficiency of 20-kilodalton homologous restriction factor (CD59) as a cause of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med.* 1990;323(17):1184-1189.
29. Flegel WA. Pathogenesis and mechanisms of antibody-mediated hemolysis. *Transfusion.* 2015;55 Suppl 2(0):S47-58.
30. Parker C, Omine M, Richards S, Nishimura J, Bessler M, Ware R, et al. Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood.* 2005;106(12):3699-3709.
31. Gow AJ, Stamler JS. Reactions between nitric oxide and haemoglobin under physiological conditions. *Nature.* 1998;391(6663):169-173.
32. Tabbara IA. Hemolytic anemias: Diagnosis and Management. *Medical Clinics of North America.* 1992;76(3):649-668.
33. Hill A, Rother RP, Wang X, Morris SM, Jr., Quinn-Senger K, Kelly R, et al. Effect of eculizumab on haemolysis-associated nitric oxide depletion, dyspnoea, and measures of pulmonary hypertension in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Br J Haematol.* 2010;149(3):414-425.
34. Green SJ, Mellouk S, Hoffman SL, Meltzer MS, Nacy CA. Cellular mechanisms of nonspecific immunity to intracellular infection: Cytokine-induced synthesis of toxic nitrogen oxides from l-arginine by macrophages and hepatocytes. *Immunology Letters.* 1990;25(1-3):15-19.
35. Liaudet L, Soriano FG, Szabo C, Luce JM, Yaffe MB, Mitchell PF. Biology of nitric oxide signaling. *Crit Care Med.* 2000;28(4 Suppl):N37-52.
36. Freedman JE, Loscalzo J. Nitric oxide and its relationship to thrombotic disorders. *J Thromb Haemost.* 2003;1(6):1183-1188.
37. Maiorana A, O'Driscoll G, Taylor R, Green D. Exercise and the nitric oxide vasodilator system. *Sports Med.* 2003;33(14):1013-1035.
38. 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.
39. Shah P, Mehta VM, Cowger JA, Aaronson KD, Pagani FD. Diagnosis of hemolysis and device thrombosis with lactate dehydrogenase during left ventricular assist device support. *J Heart Lung Transplant.* 2014;33(1):102-104.
40. Barcellini W, Fattizzo B. Clinical Applications of Hemolytic Markers in the Differential Diagnosis and Management of Hemolytic Anemia. *Disease Markers.* 2015;2015(Article ID 635670).
41. Hillmen P, Lewis SM, Bessler M, Luzzatto L, Dacie JV. Natural history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med.* 1995;333(19):1253-1258.
42. Brodsky RA. How I treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood.* 2009;113(26):6522-6527.

43. de Latour RP, Mary JY, Salanoubat C, Terriou L, Etienne G, Mohty M, et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: natural history of disease subcategories. *Blood*. 2008;112(8):3099-3106.
44. Schrezenmeier H, Röth A, Araten DJ, Kanakura Y, Larratt L, Shammo JM, et al. Baseline clinical characteristics and disease burden in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH): updated analysis from the International PNH Registry. *Ann Hematol*. 2020;99:1505-1514.
45. Pu JJ, Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria from bench to bedside. *Clin Transl Sci*. 2011;4(3):219-224.
46. Hill A, Kelly RJ, Hillmen P. Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2013;121(25):4985-4996.
47. BÄK. Bundeärztekammer. Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten, Gesamtnovelle 2020 in der vom Vorstand der Bundesärztekammer auf Empfehlung des Wissenschaftlichen Beirats am 21.08.2020 beschlossenen Fassung. 2020.
48. Salama A, Berghofer H, Mueller-Eckhardt C. Red blood cell transfusion in warm-type autoimmune haemolytic anaemia. *The Lancet*. 1992;340(8834-8835):1515-1517.
49. Hill A, Piatek CI, Peffault de Latour R, Wong LLL, Wells RA, Brodsky RA, et al. Breakthrough Hemolysis in Adult Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Treated with Ravulizumab: Results of a 52-Week Extension from Two Phase 3 Studies. *Blood*. 2019;134(Supplement\_1):952-952.
50. Brodsky RA, Peffault de Latour R, Rottinghaus ST, Röth A, Risitano AM, Weitz IC, et al. Characterization of breakthrough hemolysis events observed in the phase 3 randomized studies of ravulizumab versus eculizumab in adults with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Haematologica*. 2021;106(1):230-237.
51. Hoekstra J, Leebeek FW, Plessier A, Raffa S, Darwish Murad S, Heller J, et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in Budd-Chiari syndrome: findings from a cohort study. *J Hepatol*. 2009;51(4):696-706.
52. Ziakas PD, Poulou LS, Rokas GI, Bartzoudis D, Voulgarelis M. Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: sites, risks, outcome. An overview. *J Thromb Haemost*. 2007;5(3):642-645.
53. Lee JW, Jang JH, Kim JS, Yoon SS, Lee JH, Kim YK, et al. Clinical signs and symptoms associated with increased risk for thrombosis in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria from a Korean Registry. *Int J Hematol*. 2013;97(6):749-757.
54. Mathieu D, Rahmouni A, Villeneuve P, Anglade MC, Rochant H, Vasile N. Impact of magnetic resonance imaging on the diagnosis of abdominal complications of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 1995;85(11):3283-3288.
55. Hill A, Sapsford RJ, Scally A, Kelly R, Richards SJ, Khurisgara G, et al. Under-recognized complications in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: raised pulmonary pressure and reduced right ventricular function. *Br J Haematol*. 2012;158(3):409-414.
56. Clark DA, Butler SA, Braren V, Hartmann RC, Jenkins DE, Jr. The kidneys in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 1981;57(1):83-89.
57. Nath KA, Vercellotti GM, Grande JP, Miyoshi H, Paya CV, Manivel JC, et al. Heme protein-induced chronic renal inflammation: suppressive effect of induced heme oxygenase-1. *Kidney Int*. 2001;59(1):106-117.

58. Sherman JM, Winnie G, Thomassen MJ, Abdul-Karim FW, Boat TF. Time course of hemosiderin production and clearance by human pulmonary macrophages. *Chest*. 1984;86(3):409-411.
59. Richards SJ, Dickinson AJ, Cullen MJ, Griffin M, Munir T, McKinley C, et al. Presentation clinical, haematological and immunophenotypic features of 1081 patients with GPI-deficient (paroxysmal nocturnal haemoglobinuria) cells detected by flow cytometry. *Br J Haematol*. 2020;189(5):954-966.
60. Devos T, Meers S, Boeckx N, Gothot A, Deeren D, Chatelain B, et al. Diagnosis and management of PNH: Review and recommendations from a Belgian expert panel. *Eur J Haematol*. 2018;101(6):737-749.
61. Sutherland DR, Keeney M, Illingworth A. Practical guidelines for the high-sensitivity detection and monitoring of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria clones by flow cytometry. *Cytometry B Clin Cytom*. 2012;82(4):195-208.
62. Parker CJ. Management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the era of complement inhibitory therapy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2011;2011:21-29.
63. Kinoshita T, Inoue N. Relationship between aplastic anemia and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Int J Hematol*. 2002;75(2):117-122.
64. 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 (Baltimore)*. 2004;83(3):193-207.
65. Rho H, Wells RA. A Game of Clones: The Complex Interplay of Aplastic Anaemia, Myelodysplastic Syndrome, and Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria. *European Medical Journal*. 2018;3(3):108-115.
66. Ishiyama K, Chuhjo T, Wang H, Yachie A, Omine M, Nakao S. Polyclonal hematopoiesis maintained in patients with bone marrow failure harboring a minor population of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria-type cells. *Blood*. 2003;102(4):1211-1216.
67. Wang H, Chuhjo T, Yasue S, Omine M, Nakao S. Clinical significance of a minor population of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria-type cells in bone marrow failure syndrome. *Blood*. 2002;100(12):3897-3902.
68. Shen W, Clemente MJ, Hosono N, Yoshida K, Przychodzen B, Yoshizato T, et al. Deep sequencing reveals stepwise mutation acquisition in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *J Clin Invest*. 2014;124(10):4529-4538.
69. Schubert J, Röth A. Update on paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: on the long way to understand the principles of the disease. *Eur J Haematol*. 2015;94(6):464-473.
70. Hillmen P, Elebute M, Kelly R, Urbano-Ispizua A, Hill A, Rother RP, et al. Long-term effect of the complement inhibitor eculizumab on kidney function in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Am J Hematol*. 2010;85(8):553-559.
71. Kim J, Jang J, Lee J, Yoon S, Lee J, Kim Y, et al. Renal Impairment Is A Risk Factor For Early Mortality In patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH). *Haematologica*. 2011(96):112.
72. Kelly RJ, Hill A, Arnold LM, Brooksbank GL, Richards SJ, Cullen M, et al. Long-term treatment with eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: sustained efficacy and improved survival. *Blood*. 2011;117(25):6786-6792.

73. Hill A, Rother RP, Arnold L, Kelly R, Cullen MJ, Richards SJ, et al. Eculizumab prevents intravascular hemolysis in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and unmasks low-level extravascular hemolysis occurring through C3 opsonization. *Haematologica*. 2010;95(4):567-573.
74. Risitano AM, Notaro R, Marando L, Serio B, Ranaldi D, Seneca E, et al. Complement fraction 3 binding on erythrocytes as additional mechanism of disease in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria patients treated by eculizumab. *Blood*. 2009;113(17):4094-4100.
75. Risitano AM, Peffault de Latour R. How we('ll) treat paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: diving into the future. *Br J Haematol*. 2021.
76. Debureau 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.
77. 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.
78. 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.
79. 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 naïve to complement inhibitors: the 301 study. *Blood*. 2019;133(6):530-539.
80. 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.
81. 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.
82. Swedish Orphan Biovitrum AB. Fachinformation Aspaveli® 1.080 mg Infusionslösung [Stand: Mai 2024]. 2024.
83. 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.
84. de Castro C, Grossi F, Weitz IC, Maciejewski J, Sharma V, Roman E, et al. C3 inhibition with pegcetacoplan in subjects with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria treated with eculizumab. *American Journal of Hematology*. 2020:1-10.
85. 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.
86. Goodnough LT. Risks of blood transfusion. *Crit Care Med*. 2003;31(12 Suppl):S678-686.
87. Offergeld R, Stark K, Hamouda O. Infektionen bei Blutspendern. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*. 2003;46(9):775-779.

88. 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.
89. 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.
90. Park C, Kim H. Acute compartment syndrome due to extravasation of peripheral intravenous blood transfusion. *Saudi J Anaesth*. 2020;14(2):221-223.
91. Lee SE, Park SS, Jeon YW, Yoon JH, Cho BS, Eom KS, et al. Outcomes of allogeneic stem cell transplantation in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria with or without aplastic anemia. *Eur J Haematol*. 2017;99(4):336-343.
92. Saso R, Marsh J, Cevreska L, Szer J, Gale RP, Rowlings PA, et al. Bone marrow transplants for paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Br J Haematol*. 1999;104(2):392-396.
93. Alexion Europe SAS. Fachinformation Soliris 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [Stand: Juli 2023]. 2023.
94. Alexion Europe SAS. Fachinformation ULTOMIRIS [Stand: Juli 2023]. 2023.
95. Amgen Technology (Ireland) UC. Fachinformation BEKEMV® 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [Stand: Februar 2024]. 2024.
96. Samsung Bioepis NL B.V. Fachinformation Epysqli™ 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [Stand: Mai 2023]. 2023.
97. Simon-Tillaux N, Chauvet S, El Mehdi D, Deschatelets P, Fremeaux Bacchi V, APL-2 prevents both C3 and C5 convertase formation and activity: a potential therapeutic for renal diseases. *American Society of Nephrology Kidney Week*; 2019: J Am Soc Nephrol.
98. Alexion Pharmaceuticals, Inc. Fourth Quarter & Full Year 2020 Earnings. 2021.
99. Panse J, Matos JE, Mnif T, Lehrhaupt K, Sarda SP, Baver SB, et al., Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria's humanistic and economic burden in patients receiving C5 inhibitors in Europe. *European Haematology Association* 2021.
100. G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ravulizumab (Paroxysmale Hämoglobinurie). 2020 [Zugriff: 25.04.2024]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/476/>.
101. EC. European Commission. Commission Implementing Decision of 13.12.2021 granting marketing authorisation under Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council for "ASPAVELI - pegcetacoplan", an orphan medicinal product for human use. 2021.
102. DGHO. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH) - Leitlinie. 2022.
103. G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pegcetacoplan (Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie, vorbehandelte Patienten). 2022 [Zugriff: 25.04.2024]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/812/>.
104. G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses hier: Pegcetacoplan (D-770). 2022.
105. 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.



106. 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.
107. Siegmund-Schultze N. Transfusionsbedingte Eisenüberladung: Chelatgabe senkt Mortalität. *Dtsch Arztebl International*. 2012;109(27-28):1447.
108. AWMF. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. - Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie. S2k-Leitlinie Diagnostik und Therapie der sekundären Eisenüberladung bei Patienten mit angeborenen Anämien. Aktualisierung 02/2022. 2022.
109. Schrezenmeier H, Höchsmann B. The Management of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria—Recent Advances in Diagnosis and Treatment, and New Hope for Patients. *US Hematology*. 2009;2(1):74-80.
110. 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.
111. Canadian Cancer Society. Complete blood count (CBC). 2024 [Zugriff: 04.04.2024]. URL: <https://www.cancer.ca/en/cancer-information/diagnosis-and-treatment/tests-and-procedures/complete-blood-count-cbc/?region=on>.
112. AAMDS. Aplastic Anemia & MDS International Foundation. Diagnosis. 2024 [Zugriff: 04.04.2024]. URL: <https://www.aamds.org/diseases/pnh/diagnosis>.
113. Nishimura J, Yamamoto M, Hayashi S, Ohyashiki K, Ando K, Brodsky AL, et al. Genetic variants in C5 and poor response to eculizumab. *N Engl J Med*. 2014;370(7):632-639.
114. Rondelli T, Risitano AM, de Latour RP, Sica M, Peruzzi B, Ricci P, et al. Polymorphism of the complement receptor 1 gene correlates with the hematologic response to eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Haematologica*. 2014;99(2):262-266.
115. Hidalgo MS, Merinero HM, López A, Anter J, García SP, Ataúlfo Gonzalez-Fernández F, et al. Extravascular hemolysis and complement consumption in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria patients undergoing eculizumab treatment. *Immunobiology*. 2017;222(2):363-371.
116. Risitano AM, Imbriaco M, Marando L, Seneca E, Soscia E, Malcovati L, et al. From perpetual haemosiderinuria to possible iron overload: iron redistribution in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria patients on eculizumab by magnetic resonance imaging. *Br J Haematol*. 2012;158(3):415-418.
117. Funk MC, Heiden M, Müller S, al. E. Hämovigilanz-Bericht des Paul-Ehrlich-Instituts 2019: Auswertung der Meldungen von Reaktionen und Zwischenfällen nach § 63i AMG. 2021.
118. DGHO. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Stellungnahme zur Bereitstellung und Finanzierung von Thrombozytenkonzentraten. 2016.
119. Deutsches Ärzteblatt. Blutkonserven werden knapp. 2020 [Zugriff: 25.04.2024]. URL: <https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/113048/Blutkonserven-werden-knapp>.
120. Meißner T. Transfusionsmediziner warnen, Blutprodukte sind weiterhin knapp. 2020.
121. Augurzyk B, Decker S, Hentschker C, Mensen A. BARMER Krankenhausreport 2019 - Patient Blood Management, Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse - Band 18. 2019.

122. Fishman J, Kuranz S, Yeh MM, Brzozowski K, Chen H. Changes in Hematologic Lab Measures Observed in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Treated with C5 Inhibitors, Ravulizumab and Eculizumab: Real-World Evidence from a US Based EMR Network. *Hematology Reports*. 2023;15(2):266-282.
123. Corey-Lisle PK, Desrosiers MP, Collins H, De La Orden M, Payne KA, Levaché CB, et al. Transfusions and patient burden in chemotherapy-induced anaemia in France. *Ther Adv Med Oncol*. 2014;6(4):146-153.
124. Hinz A, Singer S, Brähler E. European reference values for the quality of life questionnaire EORTC QLQ-C30: Results of a German investigation and a summarizing analysis of six European general population normative studies. *Acta Oncol*. 2014;53(7):958-965.
125. Ueda Y, Obara N, Yonemura Y, Noji H, Masuko M, Seki Y, et al. Effects of eculizumab treatment on quality of life in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in Japan. *Int J Hematol*. 2018;107(6):656-665.
126. Cella D, Eton DT, Lai JS, Peterman AH, Merkel DE. Combining Anchor and Distribution-Based Methods to Derive Minimal Clinically Important Differences on the Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) Anemia and Fatigue Scales. *J Pain Symptom Manage*. 2002;24(6):547-561.
127. 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.
128. Schubert J, Hillmen P, Röth A, Young NS, Elebute MO, Szer J, et al. Eculizumab, a terminal complement inhibitor, improves anaemia in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Br J Haematol*. 2008;142(2):263-272.
129. Niedeggen C, Singer S, Groth M, Petermann-Meyer A, Röth A, Schrezenmeier H, et al. Design and development of a disease-specific quality of life tool for patients with aplastic anaemia and/or paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (QLQ-AA/PNH)-a report on phase III. *Ann Hematol*. 2019;98(7):1547-1559.
130. Weisshaar K, Ewald H, Halter J, Gerull S, Schönfeld S, Senft Y, et al. Development of a patient-reported outcome questionnaire for aplastic anemia and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PRO-AA/PNH). *Orphanet J Rare Dis*. 2020;15(1):249.
131. Debureau 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.
132. 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.
133. EC. European Commission. Commission Implementing Decision of 19.04.2024 granting marketing authorisation under Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council for "Voydeya - danicopan", an orphan medicinal product for human use. 2024.
134. EC. Commission implementing decision of 17.5.2024 granting marketing authorisation under Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council for "Fabhalta - iptacopan", an orphan medicinal product for human use. 2024.

135. Wong RSM, Navarro-Cabrera JR, Comia NS, Goh YT, Idrobo H, Kongkabpan D, et al. Pegcetacoplan controls hemolysis in complement inhibitor-naive patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood Adv.* 2023;7(11):2468-2478.
136. Wong R, Fishman J, Wilson K, Yeh M, Al-Adhami M, Zion A, et al. Comparative Effectiveness of Pegcetacoplan Versus Ravulizumab and Eculizumab in Complement Inhibitor-Naive Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: A Matching-Adjusted Indirect Comparison. *Advances in therapy.* 2023;40(4):1571-1589.
137. EMA. European Medicines Agency. Public summary of opinion on orphan designation. EMA/272964/2017. 2017.
138. EMA. European Medicines Agency. Orphan Maintenance Assessment Report. Aspaveli (Pegcetacoplan). Treatment of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. EU/X/XX/XXXX. 2024.
139. Stern RM, Connell NT. Ravulizumab: a novel C5 inhibitor for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Ther Adv Hematol.* 2019;10:1-11.
140. 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.
141. Hill A, DeZern AE, Kinoshita T, Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Nat Rev Dis Primers.* 2017;3:17028.
142. Luzzatto L, Bessler M, Rotoli B. Somatic mutations in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a blessing in disguise? *Cell.* 1997;88(1):1-4.
143. Rosse WF. Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *Orphanet Encyclopedia.* 2004.
144. NORD. National Organization for Rare Disorders. Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. 2023.
145. Canadian Association of PNH Patients. Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria - Fact Sheet. 2011 [
146. Orphanet. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. 2017 [Zugriff: 25.04.2024]. URL: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?lng=EN&Expert=447](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=EN&Expert=447).
147. Alexion Pharmaceuticals, Inc. PNH Register 2022 [URL: <https://pnhregistry.com/>].
148. GKV Spitzenverband. Die gesetzlichen Krankenkassen. Anzahl der Krankenkassen im Zeitablauf – Veränderungen bei der Anzahl der Krankenkassen (Angaben am Stichtag 1.1.2024) 2024 [Zugriff: 25.04.2024]. URL: [https://www.gkv-spitzenverband.de/krankenversicherung/kv\\_grundprinzipien/alle\\_gesetzlichen\\_krankenkassen/alle\\_gesetzlichen\\_krankenkassen.jsp](https://www.gkv-spitzenverband.de/krankenversicherung/kv_grundprinzipien/alle_gesetzlichen_krankenkassen/alle_gesetzlichen_krankenkassen.jsp).
149. Andersohn F, Walker J. Characteristics and external validity of the German Health Risk Institute (HRI) Database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2016;25(1):106-109.
150. DESTATIS. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsstand - Bevölkerung nach Altersgruppen 2011 bis 2022. Deutschland. 2023 [Zugriff: 25.04.2024]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-altersgruppen.html#474508>.
151. BMG. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln KF20Bund [Stand: Juli 2020]. 2020.
152. Dunnigan K, Statking Consulting Inc. Confidence Interval Calculation for Binomial Proportions. 2008.

153. BfArM. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. Kodiersysteme. ICD-10-GM. Anwendung. Zweck. 2024 [Zugriff: 04.04.2024]. URL: <https://www.bfarm.de/DE/Kodiersysteme/Klassifikationen/ICD/ICD-10-GM/Anwendung/zweck.html>.
154. Swedish Orphan Biovitrum GmbH. Amendment to the incidence and prevalence of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) and the target population of Pegcetacoplan in Germany (Herleitung der Zielpopulation - Exceltabelle). 2023.
155. Höchsmann B, de Fontbrune FS, Lee JW, Kulagin AD, Hillmen P, Wilson A, et al. Effect of eculizumab treatment in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria with or without high disease activity: Real-world findings from the International Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Registry. *Eur J Haematol.* 2022;109(3):197-204.

### 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-22 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in Tabelle 3-12 bis Tabelle 3-22 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

#### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

*Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.*

Pegcetacoplan (Aspaveli®) wird angewendet als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die eine hämolytische Anämie haben [1]. Die in diesem Abschnitt dargestellten Kosten beziehen sich auf die Zielpopulation der Indikationserweiterung für erwachsene Patienten mit PNH, die zuvor nicht mit einem Komplementinhibitor behandelt wurden (im Folgenden bezeichnet als nicht vorbehandelte erwachsene PNH-Patienten, die eine hämolytische Anämie haben). Die Kostendarstellung des bereits zugelassenen Anwendungsgebiets von Pegcetacoplan für die Behandlung erwachsener Patienten mit PNH, die nach Behandlung mit einem C5-Inhibitor für mindestens drei Monate nach wie vor anämisch sind, erfolgte in einem vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren (Vorgangsnummer 2022-04-01-D-770) [2]. Die im Folgenden dargestellten Kosten unterscheiden sich im Vergleich zur Kostendarstellung des bereits zugelassenen Anwendungsgebiets (Vorgangsnummer 2022-04-01-D-770) lediglich aufgrund der Verwendung aktualisierter Daten gemäß Lauer-Steuer® [3]. Es besteht kein Unterschied des Behandlungsmodus.

Da es sich bei Pegcetacoplan (Aspaveli®) um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens handelt, ist der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung nach § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V belegt [4]. Per Definition basiert die Bewertung eines Arzneimittels mit einem OD-Status auf der Zulassungsstudie, was die Bestimmung einer zVT nicht zwingend erfordert [5]. Daher werden im Folgenden ausschließlich Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel getätigt.

Tabelle 3-15: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)  | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe                                   | Behandlungsmodus                    | Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr <sup>a</sup> (ggf. Spanne) | Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne) |
|---|---|-------------------------------------|---|---|
| <b>zu bewertendes Arzneimittel</b>  |   |                                     |   |   |
| Pegcetacoplan (Aspaveli®)   | Nicht vorbehandelte erwachsene PNH-Patienten, die eine hämolytische Anämie haben. | kontinuierlich, zweimal wöchentlich | 104,2   | 1   |
| <b>zweckmäßige Vergleichstherapie</b>   |   |                                     |   |   |
| nicht zutreffend <sup>b</sup>   |   |                                     |   |   |
| <i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i> |   |                                     |   |   |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)   | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Behandlungsmodus | Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr <sup>a</sup> (ggf. Spanne) | Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne) |
|--|---|------------------|---|---|
| <p>a: Für Pegcetacoplan (Aspaveli<sup>®</sup>) wird gemäß Fachinformation der Behandlungsmodus pro Woche angegeben. Die Bestimmung der Behandlungstage pro Jahr erfolgt auf Basis der Anzahl an Kalenderwochen auf eine Nachkommastelle gerundet, berechnet auf der Grundlage von 365 Tagen pro Jahr (365 Tage/7 Tage pro Woche = 52,1 Wochen). Diese Berechnung ist analog zu den Angaben des IQWiG aus dem vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren mit der Vorgangsnummer 2022-04-01-D-770 [6].</p> <p>b: Pegcetacoplan (Aspaveli<sup>®</sup>) ist ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung, wodurch dessen medizinischer Zusatznutzen nach § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt [4]. Da die Bewertung eines Arzneimittels mit OD-Status per Definition auf der Zulassungsstudie basiert, ist eine Bestimmung der zVT nicht notwendig [5], weshalb an dieser Stelle ausschließlich Angaben des zu bewertenden Arzneimittels dargestellt sind.</p> <p>Quelle: Fachinformation Aspaveli<sup>®</sup> 2024 [1].</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> |   |                  |   |   |

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Die Zielpopulation entspricht der Patientengruppe mit therapeutischem Zusatznutzen, da der Zusatznutzen für die gesamte, in diesem Anwendungsgebiet mit Pegcetacoplan behandelte Patientenpopulation klinisch bedeutsam und patientenrelevant ist (vgl. Abschnitt 3.2.4). Deshalb gelten die in Tabelle 3-15 beschriebenen Angaben zu Behandlungsmodus und -dauer und die im Folgenden beschriebenen Angaben zum Verbrauch sowie zu den Kosten für die gesamte beschriebene Patientenpopulation. Gemäß Indikationserweiterung handelt es sich hierbei um nicht vorbehandelte erwachsene PNH-Patienten, die eine hämolytische Anämie haben.

### **Zu bewertendes Arzneimittel**

#### ***Pegcetacoplan***

Gemäß Fachinformation erfolgt die Behandlung mit Pegcetacoplan (Aspaveli<sup>®</sup>) zweimal wöchentlich (Tag 1 und Tag 4 jeder Behandlungswoche) zur subkutanen (s. c.) Selbstverabreichung in einer Konzentration von 1.080 mg in einer 20 ml Infusionslösung (54 mg Pegcetacoplan/ml) mit einer handelsüblichen Spritzeninfusionspumpe. Die Infusionsdauer beträgt ca. 30 Minuten bei Verwendung von zwei Infusionsstellen oder ca. 60 Minuten bei Verwendung einer Infusionsstelle [1].

Da es sich bei der PNH um eine chronische Erkrankung handelt, muss die Behandlung lebenslang fortgesetzt werden [1]. Die Kosten werden entsprechend für einen Behandlungszeitraum von einem Jahr dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-15). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-16: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)  | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe                                   | Behandlungsmodus                    | Behandlungstage pro Patient pro Jahr <sup>a</sup> (ggf. Spanne) |
|---|---|-------------------------------------|---|
| <b>zu bewertendes Arzneimittel</b>  |   |                                     |   |
| Pegcetacoplan (Aspaveli <sup>®</sup> )  | Nicht vorbehandelte erwachsene PNH-Patienten, die eine hämolytische Anämie haben. | kontinuierlich, zweimal wöchentlich | 104,2   |
| <b>zweckmäßige Vergleichstherapie</b>   |   |                                     |   |
| nicht zutreffend <sup>b</sup>   |   |                                     |   |
| <p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>a: Für Pegcetacoplan (Aspaveli<sup>®</sup>) wird gemäß Fachinformation der Behandlungsmodus pro Woche angegeben. Die Bestimmung der Behandlungstage pro Jahr erfolgt auf Basis der Anzahl an Kalenderwochen auf eine Nachkommastelle gerundet, berechnet auf der Grundlage von 365 Tagen pro Jahr (365 Tage/7 Tage pro Woche = 52,1 Wochen). Diese Berechnung ist analog zu den Angaben des IQWiG aus dem vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren mit der Vorgangsnummer 2022-04-01-D-770 [6].</p> <p>b: Pegcetacoplan (Aspaveli<sup>®</sup>) ist ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung, wodurch dessen medizinischer Zusatznutzen nach § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt [4]. Da die Bewertung eines Arzneimittels mit OD-Status per Definition auf der Zulassungsstudie basiert, ist eine Bestimmung der zVT nicht notwendig [5], weshalb an dieser Stelle ausschließlich Angaben des zu bewertenden Arzneimittels dargestellt sind.</p> <p>Quelle: Fachinformation Aspaveli<sup>®</sup> 2024 [1].</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> |   |                                     |   |

## Zu bewertendes Arzneimittel Pegcetacoplan

### *Pegcetacoplan*

Gemäß Fachinformation soll die Behandlung mit Pegcetacoplan (Aspaveli<sup>®</sup>) kontinuierlich zweimal wöchentlich erfolgen [1]. Auf Basis von 52,1 Kalenderwochen pro Jahr, berechnet auf der Grundlage von 365 Tagen pro Jahr, und einem Tag pro Behandlung wird die Behandlung somit an 104,2 Tagen pro Patient pro Jahr durchgeführt.



### 3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-17: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)  | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe                                   | Behandlungstage pro Patient pro Jahr <sup>a</sup> (ggf. Spanne) | Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne) | Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) |
|---|---|---|----------------------------------|--|
| <b>zu bewertendes Arzneimittel</b>  |   |   |                                  |  |
| Pegcetacoplan (Aspaveli <sup>®</sup> )  | Nicht vorbehandelte erwachsene PNH-Patienten, die eine hämolytische Anämie haben. | 104,2   | 1.080 mg, zweimal wöchentlich    | 112.536 mg   |
| <b>zweckmäßige Vergleichstherapie</b>   |   |   |                                  |  |
| nicht zutreffend <sup>b</sup>   |   |   |                                  |  |
| <p>a: Die Behandlung mit Pegcetacoplan wird lebenslang zweimal wöchentlich empfohlen [1]. Die Bestimmung der Behandlungstage pro Jahr erfolgt auf Basis der Anzahl an Kalenderwochen auf eine Nachkommastelle gerundet, berechnet auf der Grundlage von 365 Tagen pro Jahr (365 Tage/7 Tage pro Woche = 52,1 Wochen). Diese Berechnung ist analog zu den Angaben des IQWiG aus dem vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren mit der Vorgangsnummer 2022-04-01-D-770 [6]. Auf Basis von 52,1 Kalenderwochen pro Jahr erfolgt die Behandlung somit an 104,2 Tagen pro Patient pro Jahr.</p> <p>b: Pegcetacoplan (Aspaveli<sup>®</sup>) ist ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung, wodurch dessen medizinischer Zusatznutzen nach § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt [4]. Da die Bewertung eines Arzneimittels mit OD-Status per Definition auf der Zulassungsstudie basiert, ist eine Bestimmung der zVT nicht notwendig [5], weshalb an dieser Stelle ausschließlich Angaben des zu bewertenden Arzneimittels dargestellt sind.</p> <p>Quelle: Fachinformation Aspaveli<sup>®</sup> 2024 [1].</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> |   |   |                                  |  |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

## Zu bewertendes Arzneimittel

### *Pegcetacoplan*

Der durchschnittliche Jahresverbrauch von Pegcetacoplan (Aspaveli®) pro Patient wurde basierend auf den Angaben der Fachinformation berechnet [1]. Pegcetacoplan wird in einer Dosis von 1.080 mg kontinuierlich zweimal wöchentlich und somit an 104,2 Tagen pro Jahr verabreicht. Der Jahresverbrauch von Pegcetacoplan entspricht 112.536 mg.

Das Dosierungsschema kann im Ausnahmefall auf 1.080 mg alle drei Tage geändert werden, wenn ein Patient einen LDH-Wert von mehr als dem Zweifachen der oberen Normgrenze aufweist. Voraussichtlich wird die Verkürzung der Dosisabstände jedoch nur bei einem geringen Anteil der Patienten der Zielpopulation erforderlich sein. So musste für keinen Patienten der PRINCE-Studie innerhalb der 26-wöchigen RCP das Dosierungsschema aus klinischen Gründen auf 1.080 mg alle drei Tage angepasst werden. Lediglich 6,5 % der Patienten (n = 3 von 46) in der *post-RCP* benötigten unter Behandlung mit Pegcetacoplan das höhere Dosierungsschema [7]. Entsprechend wird diese Möglichkeit der Dosisanpassung bei der Kostenberechnung nicht weiter berücksichtigt.

### **3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Geben Sie in Tabelle 3-18 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.*

Tabelle 3-18: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

| Bezeichnung der Therapie<br>(zu bewertendes<br>Arzneimittel, zweckmäßige<br>Vergleichstherapie)   | Kosten pro Packung<br>(z.B. Apothekenabgabepreis oder andere<br>geeignete Angaben in Euro nach<br>Wirkstärke, Darreichungsform und<br>Packungsgröße, für nichtmedikamentöse<br>Behandlungen Angaben zu deren<br>Vergütung aus GKV-Perspektive) | Kosten nach Abzug<br>gesetzlich vorgeschriebener<br>Rabatte in Euro                  |
|---|--|--|
| <b>zu bewertendes Arzneimittel</b>  |  |  |
| Pegcetacoplan (Aspaveli®)   | 30.635,47 € pro Packung (AVP) <sup>a</sup>   | 28.884,47 € pro Packung <sup>a</sup><br>[2,00 <sup>b</sup> ; 1.749,00 <sup>c</sup> ] |
| <b>zweckmäßige Vergleichstherapie</b>   |  |  |
| nicht zutreffend <sup>d</sup>   |  |  |
| <p>a: Es handelt sich hierbei um die Kosten für eine Packungsgröße von 8 Durchstechfläschchen. Pro Behandlung wird ein Durchstechfläschchen à 1.080 mg Pegcetacoplan verbraucht.</p> <p>b: Rabatt nach § 130 Abs. 1a SGB V.</p> <p>c: Rabatt nach § 130a Abs. 1 Satz 1 SGB V.</p> <p>d: Pegcetacoplan (Aspaveli®) ist ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung, wodurch dessen medizinischer Zusatznutzen nach § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt [4]. Da die Bewertung eines Arzneimittels mit OD-Status per Definition auf der Zulassungsstudie basiert, ist eine Bestimmung der zVT nicht notwendig [5], weshalb an dieser Stelle ausschließlich Angaben des zu bewertenden Arzneimittels dargestellt sind</p> <p>Quelle: Fachinformation Aspaveli® 2024 [1].</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> |  |  |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen.

### Zu bewertendes Arzneimittel

#### ***Pegcetacoplan***

Pegcetacoplan (Aspaveli®) ist im Handel in einer Packungsgröße von einem und acht Durchstechfläschchen erhältlich. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wird nachfolgend nur die kostengünstigere Packungsgröße (acht Durchstechfläschchen) dargestellt: Zur Berechnung der GKV-Kosten von Pegcetacoplan wird ein Apothekenverkaufspreis (AVP) in Höhe von 30.635,47 € herangezogen. Nach Abzug des Rabatts für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel nach § 130a Abs. 1 Satz 1 SGB V von 7 % auf den Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers (24.985,76 €) in Höhe von 1.749,00 € sowie des Pflichtrabatts der Apotheke nach § 130 Abs. 1a SGB V in Höhe von 2,00 € ergeben sich GKV-Kosten in Höhe von 28.884,47 € pro acht Durchstechfläschchen [8-10].

### 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe   | Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung   | Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.   | Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr |
|--|---|---|--|---|
| <b>zu bewertendes Arzneimittel</b>   |   |   |  |   |
| Pegcetacoplan (Aspaveli®)  | Gesamte Zielpopulation  | Infusionspumpe  | einmal alle 5 Jahre [11]   | 0,2   |
|  | Patienten ohne Impfung gegen bekapselte Bakterien, darunter <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> Serotypen A, C, W, Y und B sowie <i>Haemophilus influenzae</i> Typ B, in den letzten zwei Jahren oder bei unbekannter Impfanamnese, vor Beginn der Therapie | Impfung gegen Meningokokken, Pneumokokken und <i>Haemophilus influenzae</i> Typ B | einmalig vor Behandlungsbeginn bei letzter Impfung > 2 Jahre oder unbekannter Impfanamnese <sup>a</sup> (nur im ersten Jahr) | 1 (nur im ersten Jahr)  |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)   | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe  | Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung                      | Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.         | Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr |
|--|--|--|--|---|
|  | Patienten ohne Impfung gegen bekapselte Bakterien, darunter <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> Serotypen A, C, W, Y und B sowie <i>Haemophilus influenzae</i> Typ B, in den letzten zwei Jahren oder bei unbekannter Impfanamnese, bei denen eine sofortige Therapie angezeigt ist, vor Beginn der Therapie | Antibiotika-prophylaxe gegen bekapselte Bakterien <sup>b</sup> | einmalig ab Behandlungsbeginn bis 2 Wochen nach der Impfung (nur im ersten Jahr) | 1 (nur im ersten Jahr)  |
| <b>zweckmäßige Vergleichstherapie</b>  |  |  |  |   |
| nicht zutreffend <sup>c</sup>  |  |  |  |   |
| <p>a: Für Nachimpfungen sollen nationale Richtlinien beachtet werden.<br/> b: Die erforderlichen Impfstoffe gegen bekapselte Bakterien müssen so bald wie möglich verabreicht werden.<br/> c: Pegcetacoplan (Aspaveli<sup>®</sup>) ist ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung, wodurch dessen medizinischer Zusatznutzen nach § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt [4]. Da die Bewertung eines Arzneimittels mit OD-Status per Definition auf der Zulassungsstudie basiert, ist eine Bestimmung der zVT nicht notwendig [5], weshalb an dieser Stelle ausschließlich Angaben des zu bewertenden Arzneimittels dargestellt sind.</p> <p>Quelle: Fachinformation Aspaveli<sup>®</sup> 2024 [1].</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> |  |  |  |   |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die aufgeführten Angaben zu den zusätzlichen GKV-Aufwendungen durch die Behandlung mit Pegcetacoplan ergeben sich anhand der Fachinformation [1].

### Zu bewertendes Arzneimittel

#### *Pegcetacoplan*

##### *Spritzeninfusionspumpe*

Für die Selbstverabreichung von Pegcetacoplan (Aspaveli<sup>®</sup>) wird eine handelsübliche Spritzeninfusionspumpe benötigt. Auf dem deutschen Markt sind mehrere Spritzeninfusionspumpen von verschiedenen Anbietern verfügbar. Bei Hilfsmitteln besteht die Besonderheit, dass eine Vielzahl an Verträgen zwischen einzelnen kassenärztlichen Vereinigungen und einzelnen Krankenkassen zu den Kosten von Hilfsmitteln existiert. Aufgrund der möglichen Auswahl von Spritzeninfusionspumpen für die Verabreichung von Pegcetacoplan und der regional unterschiedlichen Vereinbarungen bezüglich Hilfsmittellieferverträgen sind die Kosten für die Spritzeninfusionspumpe und deren Zubehör nicht bezifferbar.

### *Impfungen/Antibiotikaprophylaxe*

Gemäß Fachinformation von Pegcetacoplan muss vor Beginn der Therapie eine Impfung 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 vorliegen [1]. Bei einer Impfung, die mehr als zwei Jahre zurückliegt, oder bei unbekannter Impfanamnese ist eine Impfung gegen Meningokokken, Pneumokokken und *Haemophilus influenzae* Typ B vor Beginn der Therapie mit Pegcetacoplan erforderlich [1]. Es ist davon auszugehen, dass diese Pflichtimpfungen gemäß Fachinformation entsprechend der Impfrichtlinie § 11 Abs. 4 erstattet werden [12]. Aufgrund des unterschiedlichen Impfstatus sind die entstehenden Kosten nicht zu quantifizieren und werden daher nicht als zusätzliche Inanspruchnahme ausgewiesen.

Bei einer sofortigen Therapie mit Pegcetacoplan sind die erforderlichen Impfstoffe so bald wie möglich zu verabreichen und es muss bis zwei Wochen nach der Impfung eine Behandlung mit geeigneten Antibiotika erfolgen [1]. Da die erforderliche Antibiotikabehandlung jedoch voraussichtlich nur für einen geringen Anteil der Patienten und auch nur einmalig zu Beginn der Behandlung mit Pegcetacoplan anfällt, wird die Leistung nicht als zusätzliche Inanspruchnahme aufgrund der Pegcetacoplan-Behandlung ausgewiesen.

### *Untersuchungen*

Gemäß Fachinformation werden regelmäßig Untersuchungen vorgenommen, darunter Bluttests zur Bestimmung des LDH-Wertes sowie Tests der Nierenfunktion [1]. Da die Untersuchungen zwar regelmäßig durchgeführt werden, aber kein festes Schema besteht, sind die entstehenden Kosten nicht zu quantifizieren und werden daher nicht als zusätzliche Inanspruchnahme ausgewiesen.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-19 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

| Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung  | Kosten pro Leistung in Euro |
|--|-----------------------------|
| <b>zu bewertendes Arzneimittel</b>   |                             |
| nicht zutreffend   |                             |
| <b>zweckmäßige Vergleichstherapie</b>  |                             |
| nicht zutreffend <sup>a</sup>  |                             |
| <p>a: Pegcetacoplan (Aspaveli<sup>®</sup>) ist ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung, wodurch dessen medizinischer Zusatznutzen nach § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt [4]. Da die Bewertung eines Arzneimittels mit OD-Status per Definition auf der Zulassungsstudie basiert, ist eine Bestimmung der zVT nicht notwendig [5], weshalb an dieser Stelle ausschließlich Angaben des zu bewertenden Arzneimittels dargestellt sind.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> |                             |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-20 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Nicht zutreffend.

Geben Sie in Tabelle 3-21 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-19 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-20 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)   | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung | Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro |
|--|---|---|---|
| <b>zu bewertendes Arzneimittel</b>   |   |   |   |
| nicht zutreffend   |   |   |   |
| <b>zweckmäßige Vergleichstherapie</b>  |   |   |   |
| nicht zutreffend <sup>a</sup>  |   |   |   |
| <p>a: Pegcetacoplan (Aspaveli<sup>®</sup>) ist ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung, wodurch dessen medizinischer Zusatznutzen nach § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt [4]. Da die Bewertung eines Arzneimittels mit OD-Status per Definition auf der Zulassungsstudie basiert, ist eine Bestimmung der zVT nicht notwendig [5], weshalb an dieser Stelle ausschließlich Angaben des zu bewertenden Arzneimittels dargestellt sind.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> |   |   |   |

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-22 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-22: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)  | Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe                                  | Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in € <sup>a</sup> | Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in € | Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in € | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro <sup>a</sup> |
|---|---|---|---|--|---|
| <b>zu bewertendes Arzneimittel</b>  |   |   |   |  |   |
| Pegcetacoplan (Aspaveli <sup>®</sup> )  | Nicht vorbehandelte erwachsene PNH-Patienten, die eine hämolytische Anämie haben. | 376.220,22 €  | /   | /  | 376.220,22 €  |
| <b>zweckmäßige Vergleichstherapie</b>   |   |   |   |  |   |
| nicht zutreffend <sup>a</sup>   |   |   |   |  |   |
| <p>a: Pegcetacoplan (Aspaveli<sup>®</sup>) ist ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung, wodurch dessen medizinischer Zusatznutzen nach § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt [4]. Da die Bewertung eines Arzneimittels mit OD-Status per Definition auf der Zulassungsstudie basiert, ist eine Bestimmung der zVT nicht notwendig [5], weshalb an dieser Stelle ausschließlich Angaben des zu bewertenden Arzneimittels dargestellt sind.</p> <p>b: Die hier dargestellten Werte zu den Kosten sind kaufmännisch auf zwei Nachkommastellen gerundet. Zur Berechnung wurden jedoch ungerundete Zahlen herangezogen.</p> <p>Quelle: Swedish Orphan Biovitrum GmbH 2024 [10].</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> |   |   |   |  |   |



### 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

*Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Pegcetacoplan (Aspaveli®) wird angewendet als Monotherapie für die Behandlung erwachsener Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die eine hämolytische Anämie haben [1]. Die der Nutzenbewertung zu Grunde liegende Zielpopulation im vorliegenden Modul 3 B bezieht sich auf die Indikationserweiterung von Pegcetacoplan (Aspaveli®) für Patienten mit PNH, die zuvor nicht mit einem Komplementinhibitor behandelt wurden.

#### **Aktuelle Versorgungssituation und Patientenpräferenz**

Derzeitig stehen die C5-Inhibitoren Eculizumab und Ravulizumab als Arzneimittel zur Behandlung nicht vorbehandelter PNH-Patienten zur Verfügung [13-16]. Darüber hinaus erhielt der Faktor-D-Inhibitor Danicopan als Ergänzungstherapie zu Eculizumab und Ravulizumab für die Behandlung der hämolytischen Restanämie bei erwachsenen PNH-Patienten mit residueller hämolytischer Anämie am 19.04.2024, sowie der Faktor-B-Inhibitor Iptacopan für erwachsene Patienten mit PNH, die eine hämolytische Anämie aufweisen am 17.05.2024 die Zulassung [17, 18]. Zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung ist Iptacopan noch nicht auf dem deutschen Markt verfügbar.

Trotz der Therapieverbesserung durch die Zulassung der aktuell verfügbaren C5-Inhibitoren (Eculizumab im Jahr 2007; Ravulizumab im Jahr 2019) leiden weiterhin viele PNH-Patienten unter einer Anämie und sind transfusionsbedürftig [19-21]. Auch die krankheitstypische Fatigue kann bei der Mehrheit der PNH-Patienten durch die Behandlung mit einem C5-Inhibitor nicht auf das Niveau der Normalbevölkerung reduziert werden, wodurch die Lebensqualität der Patienten weiterhin stark beeinträchtigt ist [22-26]. Aus den Daten einer Langzeitstudie zur Wirksamkeit und Sicherheit von Pegcetacoplan für PNH-Patienten über eine Dauer von 48 Wochen (APL2-307, NCT03531255) geht hervor, 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 [27]. Folglich werden, ähnlich wie vorbehandelte Patienten, auch die nicht vorbehandelten PNH-Patienten, die eine hämolytische Anämie haben, in der Versorgung maßgeblich von einer Behandlung mit Pegcetacoplan profitieren.

Die geschätzte Anzahl in der GKV an prävalenten, erwachsenen PNH-Patienten, die nicht vorbehandelt sind und eine hämolytische Anämie haben (Zielpopulation), beträgt 199 bis 254 (100 bis 426) PNH-Patienten (Abschnitt 3.2.4) [28].

Es liegen aktuell keine Daten über Patientenpräferenzen vor, die einen Rückschluss auf den Einfluss dieses Faktors auf die Versorgungsanteile von Pegcetacoplan zulassen würden. Es ist davon auszugehen, dass sich, je nach individueller Präferenz und ärztlicher Rücksprache, die Patientenversorgung aus den C5-Inhibitor-Therapien Eculizumab oder Ravulizumab als Monotherapie oder in Kombination mit Danicopan, oder (sobald verfügbar) aus Iptacopan oder aus Pegcetacoplan zusammensetzen wird. Bei Abschätzung der Patientenpräferenz ist zu berücksichtigen, dass die C5-Inhibitoren Eculizumab und Ravulizumab zunächst stationär und anschließend ambulant wöchentlich intravenös verabreicht werden müssen [13-16]. Bei einer Kombinationstherapie von Eculizumab oder Ravulizumab mit Danicopan, müssen die Patienten darüber hinaus das umfangreiche Dossierungsschema von Danicopan einhalten. Danicopan wird zusätzlich zur wöchentlichen intravenösen Gabe des C5-Inhibitors oral in Form von zwei Tabletten dreimal täglich verabreicht [29]. Dies stellt eine zusätzliche Therapiebelastung für Patienten unter C5-Inhibitortherapie dar. Demgegenüber kann Pegcetacoplan als Monopräparat nach anfänglicher ärztlicher Einweisung zu Hause durch den Patienten selbst subkutan verabreicht werden und ermöglicht als erster und einziger zielgerichteter C3-Inhibitor eine breitere Kontrolle der Hämolyse (sowohl intra- als auch extravasal) bei PNH-Patienten, indem er die Komplementkaskade proximal beeinflusst [30, 31]. Im Rahmen eines indirekten Vergleichs zeigte die Behandlung therapienaiver PNH-Patienten mit Pegcetacoplan eine bessere Wirksamkeit und konsekutiv weniger Durchbruchhämolysen im Gegensatz zu einer Behandlung mit einem C5-Inhibitor (Eculizumab oder Ravulizumab) [32].

Um die zu erwartenden Versorgungsanteile quantitativ einzuschätzen, werden nachfolgend mögliche Faktoren, die einen Einfluss auf den Versorgungsanteil von Pegcetacoplan haben könnten, beschrieben.

### **Kontraindikationen**

Bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegen Pegcetacoplan oder gegen die sonstigen verwendeten Bestandteile ist die Behandlung kontraindiziert.

Die Komplementinhibition kann schwere Infektionen prädisponieren, die durch bekapselte Bakterien, darunter *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* Serotypen A, C, W, Y und B sowie *Haemophilus influenzae* Typ B, hervorgerufen werden. Daher ist für Patienten mit nicht ausgeheilter Infektion durch die o. g. bekapselten Bakterien die Behandlung mit Pegcetacoplan kontraindiziert. Zudem ist der Beginn der Therapie mit Pegcetacoplan kontraindiziert bei Patienten ohne aktuellen Impfschutz gegen die o. g. bekapselten Bakterien, es sei denn, sie erhalten eine geeignete Antibiotikaphylaxe bis zwei Wochen nach der Impfung [1].

Da keine Angaben zur Häufigkeit der Kontraindikationen vorliegen, kann nicht eingeschätzt werden, wie sich Kontraindikationen auf die Größe der Zielpopulation auswirken.

### **Therapieabbrüche**

Daten zu Therapieabbrüchen liegen für den deutschen Versorgungsalltag nicht vor, weshalb Angaben aus der PRINCE-Studie sowie einer Langzeitstudie (APL2-307, NCT03531255) von Pegcetacoplan herangezogen werden. Im Studienverlauf der PRINCE-Studie (26-wöchige RCP) brachen insgesamt 5,7 % der Patienten (n = 2 von 35) die Behandlung mit Pegcetacoplan ab [7, 33]. Daten einer Langzeitstudie zur Wirksamkeit und Sicherheit von Pegcetacoplan für PNH-Patienten über eine Studiendauer von 48 Wochen zeigen, dass insgesamt 5,8 % (n = 8 von 137) der Studienteilnehmer die Studie abbrachen, wovon 2,2 % der Studienteilnehmer (n = 3 von 137) die Therapie aufgrund eines unerwünschten Ereignisses und 0,7 % (n = 1 von 137) aufgrund eines Todesfalls, welcher nicht in Verbindung mit der Pegcetacoplan-Behandlung stand, abbrachen [27]. Diese Studienergebnisse erlauben jedoch keine verlässliche Abschätzung der Therapieabbrüche im tatsächlichen Versorgungsalltag in Deutschland.

Insgesamt kann davon ausgegangen werden, dass Therapieabbruchraten keinen nennenswerten Einfluss auf den Versorgungskontext im vorliegenden Anwendungsgebiet haben.

### **Differenzierung nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich**

Es ist davon auszugehen, dass die Versorgung mit Pegcetacoplan vornehmlich ambulant erfolgt, da Pegcetacoplan durch den Patienten nach Einweisung durch ein qualifiziertes medizinisches Fachpersonal selbst verabreicht wird [1].

*Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Derzeitig stehen gemäß der aktuellen DGHO-Leitlinie für erwachsene Patienten mit PNH, die nicht vorbehandelt sind und eine hämolytische Anämie haben, die C5-Inhibitoren Eculizumab und Ravulizumab als Arzneimittel zur Verfügung, bei denen die Patienten oftmals lediglich ein suboptimales oder partielles Therapieansprechen zeigen. 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 [34], wohingegen 51,4 % der Patienten unter einer Behandlung mit Pegcetacoplan im Rahmen der PRINCE-Studie zu Woche 26 ein vollständiges Therapieansprechen (definiert als Transfusionsfreiheit innerhalb der letzten sechs Monate und ein Hb-Wert  $\geq 12$  g/dl) zeigten [7]. Daher wird davon ausgegangen, dass Pegcetacoplan für die Zielpopulation eine relevante Therapieoption im Versorgungsalltag darstellt.

Aussagen zu dem genauen Anteil an Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet, die aufgrund von Kontraindikationen oder Abbrüchen der Therapie nicht mit Pegcetacoplan behandelt werden können, können nicht getroffen werden.

### 3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die in Abschnitt 3.3 dargestellte Kostenberechnung basiert auf einer Online-Abfrage zum aktuellen Herstellerabgabepreis und dem AVP von den jeweiligen Arzneimitteln in der Lauer-Taxe<sup>®</sup> (Stand: 15.04.2024). Die Angaben zum Behandlungsschema und der Dosierung wurden aus der Fachinformation von Pegcetacoplan entnommen [1]. Die Berechnungen der Kosten unter Einbezug aller gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte aus der Arzneimittelpreisverordnung wurden in Microsoft Excel durchgeführt und auf zwei Nachkommastellen gerundet [10].

### 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Swedish Orphan Biovitrum AB. Fachinformation Aspaveli<sup>®</sup> 1.080 mg Infusionslösung [Stand: Mai 2024]. 2024.
2. G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pegcetacoplan (Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie, vorbehandelte Patienten). 2022 [Zugriff: 25.04.2024]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/812/>.
3. Lauer-Fischer GmbH. LAUER-TAXE<sup>®</sup> Online 4.0. 2024 [Zugriff: 22.04.2024]. URL: <https://www.lauer-fischer.de/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx>.

4. 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: 25.04.2024]. URL: [https://www.gesetze-im-internet.de/sgb\\_5/\\_35a.html](https://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/_35a.html).
5. G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [in Kraft getreten am 20. Februar 2024]. 2024.
6. IQWiG. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte-Nr. 1376 - Dossierbewertung Pegcetacoplan (paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V; Version 1.0 Stand: 28.06.2022. 2022.
7. 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.
8. BMJV. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. SGB V Sozialgesetzbuch Gesetzliche Krankenversicherung - § 130 SGB V Rabatt 1988 [Zugriff: 25.04.2024]. URL: <https://www.sozialgesetzbuch-sgb.de/sgbv/130.html>.
9. BMJV. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. SGB V Sozialgesetzbuch Gesetzliche Krankenversicherung - § 130a SGB V Rabatte der pharmazeutischen Unternehmer 1988 [Zugriff: 25.04.2024]. URL: <https://www.sozialgesetzbuch-sgb.de/sgbv/130a.html>.
10. Swedish Orphan Biovitrum GmbH. Berechnung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung für Pegcetacoplan (Aspaveli®). 2024.
11. CANÈ S.p.A. Tecnologie Medicali. CRN® CRONO® SYRINGE 20 ml. 2014.
12. G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über Schutzimpfungen nach § 20i Absatz 1 SGB V (Schutzimpfungs-Richtlinie/SI-RL). 2024.
13. Alexion Europe SAS. Fachinformation Soliris 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [Stand: Juli 2023]. 2023.
14. Alexion Europe SAS. Fachinformation ULTOMIRIS [Stand: Juli 2023]. 2023.
15. Amgen Technology (Ireland) UC. Fachinformation BEKEMV® 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [Stand: Februar 2024]. 2024.
16. Samsung Bioepis NL B.V. Fachinformation Epysqli™ 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [Stand: Mai 2023]. 2023.
17. EC. European Commission. Commission Implementing Decision of 19.04.2024 granting marketing authorisation under Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council for "Voydeya - danicopan", an orphan medicinal product for human use. 2024.
18. EC. Commission implementing decision of 17.5.2024 granting marketing authorisation under Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council for "Fabhalta - iptacopan", an orphan medicinal product for human use. 2024.
19. 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.

20. de Latour RP, Fremeaux-Bacchi V, Porcher R, Xhaard A, Rosain J, Castaneda DC, et al. Assessing complement blockade in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria receiving eculizumab. *Blood*. 2015;125(5):775-783.
21. Debureau 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.
22. 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.
23. Schubert J, Hillmen P, Röth A, Young NS, Elebute MO, Szer J, et al. Eculizumab, a terminal complement inhibitor, improves anaemia in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Br J Haematol*. 2008;142(2):263-272.
24. 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.
25. 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.
26. Panse J, Matos JE, Mnif T, Lehrhaupt K, Sarda SP, Baver SB, et al., Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria's humanistic and economic burden in patients receiving C5 inhibitors in Europe. *European Haematology Association* 2021.
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. Swedish Orphan Biovitrum GmbH. Amendment to the incidence and prevalence of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) and the target population of Pegcetacoplan in Germany (Herleitung der Zielpopulation - Exceltabelle). 2023.
29. European Medicines Agency (EMA). European Public Assessment Report (EPAR). Voydeya - Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. 2024.
30. Simon-Tillaux N, Chauvet S, El Mehdi D, Deschatelets P, Fremeaux Bacchi V, APL-2 prevents both C3 and C5 convertase formation and activity: a potential therapeutic for renal diseases. *American Society of Nephrology Kidney Week*; 2019: J Am Soc Nephrol.
31. de Castro C, Grossi F, Weitz IC, Maciejewski J, Sharma V, Roman E, et al. C3 inhibition with pegcetacoplan in subjects with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria treated with eculizumab. *American Journal of Hematology*. 2020:1-10.
32. Wong R, Fishman J, Wilson K, Yeh M, Al-Adhami M, Zion A, et al. Comparative Effectiveness of Pegcetacoplan Versus Ravulizumab and Eculizumab in Complement Inhibitor-Naïve Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: A Matching-Adjusted Indirect Comparison. *Advances in therapy*. 2023;40(4):1571-1589.
33. Wong RSM, Navarro-Cabrera JR, Comia NS, Goh YT, Idrobo H, Kongkabpan D, et al. Pegcetacoplan controls hemolysis in complement inhibitor-naïve patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood Adv*. 2023;7(11):2468-2478.

34. 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.

### **3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

#### **3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation**

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die folgenden Angaben sind der Fachinformation von Pegcetacoplan (Aspaveli®) entnommen (Stand: Mai 2024) [1]

#### **Anforderungen an die Diagnostik**

Die Fachinformation weist keine besonderen Anforderungen an die Diagnostik auf.

#### **Anforderungen an die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals**

Die Therapie muss unter der Aufsicht eines Arztes, der Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit hämatologischen Erkrankungen besitzt, eingeleitet werden.

#### **Anforderungen an die Infrastruktur, Lagerung und Entsorgung**

Die Dauer der Haltbarkeit von Pegcetacoplan beträgt 2 Jahre.

Pegcetacoplan sollte bei 2 °C bis 8 °C in der Originalverpackung lichtgeschützt gelagert werden.

Pegcetacoplan ist eine gebrauchsfertige Lösung in Durchstechflaschen zur einmaligen Verwendung. Da die Lösung kein Konservierungsmittel enthält, muss dieses Arzneimittel unmittelbar nach Vorbereiten der Spritze infundiert werden.

Das Arzneimittel darf nicht verwendet werden, wenn die Flüssigkeit trübe aussieht, Schwebstoffe enthält oder dunkelgelb ist.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

#### **Anforderungen an die Behandlungsdauer**

PNH ist eine chronische Erkrankung, und es wird empfohlen, die Behandlung mit Pegcetacoplan lebenslang fortzusetzen, es sei denn, ein Absetzen dieses Arzneimittels ist klinisch angezeigt.



## **Anforderungen an die Dosierung und Art der Anwendung**

### ***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.

### ***Art der Anwendung***

Pegcetacoplan kann von medizinischem Fachpersonal gegeben oder vom Patienten oder von einer Betreuungsperson nach entsprechender Unterweisung verabreicht 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. Die Infusion in Areale, in denen die Haut empfindlich, verletzt, gerötet oder verhärtet ist, muss vermieden werden. Die Infusion in Tattoos, Narben oder Dehnungsstreifen muss vermieden werden. Die typische Infusionsdauer beträgt etwa 30 Minuten (bei Infusion an zwei Stellen) bzw. etwa 60 Minuten (bei einer Infusionsstelle). Die Infusion muss sofort nach Aufziehen des Arzneimittels in die Spritze begonnen werden. Die Verabreichung muss innerhalb von 2 Stunden nach Vorbereitung der Spritze erfolgen.

Vor Beginn einer Selbstverabreichung muss der Patient von qualifiziertem medizinischem Fachpersonal in Bezug auf die Infusionstechnik, die Verwendung einer Spritzeninfusionspumpe, das Führen eines Therapieprotokolls, die Erkennung möglicher Nebenwirkungen und die Maßnahmen, die im Falle von Nebenwirkungen zu ergreifen sind, unterwiesen werden.

### **Dosierung**

Pegcetacoplan wird zweimal wöchentlich als 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.

### **Überdosierung**

Es wurden bisher keine Fälle von Überdosierung berichtet. Im Falle einer Überdosierung wird empfohlen, den Patienten auf eventuelle Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen zu überwachen und eine entsprechende symptomatische Behandlung einzuleiten.

### **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.

### **Besondere Patientengruppen sowie kurz- oder langfristige Überwachungs- und Vorsichtsmaßnahmen**

#### ***Ältere Menschen (> 65 Jahre)***

Obwohl in klinischen Studien keine altersbedingten Unterschiede erkennbar waren, reicht die Anzahl der Patienten im Alter ab 65 Jahren nicht aus, um festzustellen, ob sie anders als jüngere Patienten reagieren. Es gibt keine Hinweise darauf, dass besondere Vorsichtsmaßnahmen bei der Behandlung von älteren Menschen erforderlich sind.

***Nierenfunktionsstörung***

Eine schwere Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance  $< 30$  ml/min) hatte keine Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Pegcetacoplan; daher ist keine Dosisanpassung von Pegcetacoplan bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung erforderlich. Es liegen keine Daten über die Anwendung von Pegcetacoplan bei Patienten mit dialysepflichtiger terminaler Niereninsuffizienz vor.

***Leberfunktionsstörung***

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Pegcetacoplan bei Patienten mit Leberfunktionsstörung wurde nicht untersucht; es wird jedoch keine Dosisanpassung empfohlen, da nicht davon ausgegangen wird, dass eine Leberfunktionsstörung die Clearance von Pegcetacoplan beeinflusst.

***Kinder und Jugendliche***

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Pegcetacoplan bei Kindern mit PNH im Alter von 0 bis  $< 18$  Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Dieses Arzneimittel darf bei Kindern im Alter von  $< 12$  Jahren nicht angewendet werden, da keine präklinischen Sicherheitsdaten für diese Altersgruppe vorliegen.

***Frauen im gebärfähigen Alter***

Es wird empfohlen, dass Frauen im gebärfähigen Alter zuverlässige Verhütungsmethoden anwenden, um eine Schwangerschaft während der Behandlung mit Pegcetacoplan und eines Zeitraums von mindestens acht Wochen nach der letzten Dosis von Pegcetacoplan zu vermeiden. Bei Frauen, die eine Schwangerschaft planen, kann die Anwendung von Pegcetacoplan nach Abklärung der Risiken und des Nutzens in Betracht gezogen werden.

***Schwangerschaft***

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Pegcetacoplan bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt. Die Anwendung von Pegcetacoplan während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.

***Stillzeit***

Es ist nicht bekannt, ob Pegcetacoplan in die Muttermilch übergeht. Ob die Möglichkeit besteht, dass gestillte Kinder den Wirkstoff aufnehmen und zu Schaden kommen, ist nicht bekannt. Tierdaten deuten auf eine geringfügige Ausscheidung (weniger als 1 %, pharmakologisch unbedeutend) von Pegcetacoplan in die Muttermilch bei Affen hin. Es ist unwahrscheinlich, dass es bei einem gestillten Kind zu einer klinisch relevanten Exposition kommt. Es wird empfohlen, das Stillen während der Behandlung mit Pegcetacoplan einzustellen.

**Fertilität**

Es liegen keine Tier- oder Humandaten zur Wirkung von Pegcetacoplan auf die Fertilität vor. In Toxizitätsstudien wurden keine mikroskopischen Anomalien in männlichen oder weiblichen Fortpflanzungsorganen von Affen beobachtet.

**Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

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

**Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln**

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

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

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

**3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen**

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die vorliegenden Angaben sind Anhang II (B - C) der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels entnommen [2].

**B. Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch**

Pegcetacoplan unterliegt der eingeschränkten ärztlichen Verschreibung.

**C. Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen*****Periodische Berichte zur Aktualisierung der Sicherheit (Periodic Safety Update Reports, PSURs)***

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Abs. 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (*List of European Union reference dates*, EURD-Liste) und allen künftigen Aktualisierungen festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (Zulassungsinhaber) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

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

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

### **3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels**

*Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die folgenden Angaben sind Anhang II (Punkt D) der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels entnommen [2].

## **D. Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels**

### ***Risk-Management-Plan (RMP)***

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (Zulassungsinhaber) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die EMA
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können, oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

### *Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:*

Vor der Markteinführung von Pegcetacoplan in jedem Mitgliedsstaat muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (Zulassungsinhaber) den Inhalt und das Format des Schulungsprogramms und des kontrollierten Abgabeprogramms, darunter Kommunikationsmedien, Abgabemodalitäten und alle weiteren Aspekte des Programms, mit den national zuständigen Behörden abgesprochen haben.

Das Schulungsprogramm und das kontrollierte Abgabeprogramm haben folgende Ziele:

- Sicherstellen, dass Patienten mindestens 2 Wochen vor Beginn der Behandlung mit Pegcetacoplan gegen *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* und *Haemophilus influenzae* geimpft werden
- Sicherstellen, dass Patienten, die den Beginn der Behandlung mit Pegcetacoplan nicht um 2 Wochen verschieben können, bis 2 Wochen nach den Impfungen Breitband-Antibiotika erhalten

- Sicherstellen, dass die Verabreichung von Pegcetacoplan nur dann erfolgt, wenn die schriftliche Bestätigung vorliegt, dass der Patient gegen *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* und *Haemophilus influenzae* geimpft ist und/oder eine Antibiotikaphylaxe in Übereinstimmung mit den nationalen Richtlinien erhält
- Sicherstellen, dass verschreibende Ärzte oder Apotheker in Übereinstimmung mit den aktuellen nationalen Impfrichtlinien jährlich an obligatorische Nachimpfungen erinnert werden (einschließlich *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* und *Haemophilus influenzae*)
- Ärzte und Patienten über die Anzeichen und Symptome von schwerwiegenden Infektionen informieren
- Sicherstellen, dass verschreibende Ärzte ihren Patienten die Packungsbeilage und den Patientenausweis aushändigen und anhand dieses Materials die Hauptrisiken von Pegcetacoplan erklären
- Sicherstellen, dass Patienten, die Symptome von schwerwiegenden Infektionen aufweisen, medizinische Notfallbehandlung in Anspruch nehmen und dem Notfallarzt ihren Patientenausweis zeigen
- Verschreibende Ärzte und Patienten über das Risiko einer intraventrikulären Hämolyse nach Absetzen des Arzneimittels und Aufschiebung der Verabreichung sowie die Notwendigkeit einer anhaltenden wirksamen Behandlung mit Inhibitoren des Komplementsystems aufklären
- Verschreibende Ärzte über das Risiko potenzieller Langzeitwirkungen der PEG-Akkumulation und die Empfehlung, entsprechend der klinischen Indikation zu überwachen, wozu auch Laboruntersuchungen gehören, aufklären.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen hat sicherzustellen, dass in jedem Mitgliedsstaat, in dem Pegcetacoplan auf den Markt kommt, alle Ärzte bzw. Patienten/Betreuungspersonen, die Pegcetacoplan verschreiben bzw. anwenden, Zugang zu folgendem Schulungsmaterial haben bzw. ihnen dies zur Verfügung gestellt wird:

- Schulungsmaterial für Ärzte
- Informationspaket für Patienten

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

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

### 3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

In Abschnitt V („Risk Minimisation Measures“) des RMP sind in Tabelle V.1 die empfohlenen risikominimierenden Maßnahmen zusammengefasst [3]. Diese Angaben sind in Tabelle 3-23 dargestellt. Für die durch die Behandlung entstehenden Risiken werden ausschließlich routinemäßige risikominimierende Maßnahmen empfohlen, sodass keine weiteren zusätzlichen risikominimierenden Maßnahmen definiert wurden.

Tabelle 3-23: EU-Risk-Management-Plan – vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung

| Sicherheitsbedenken  | Handlungsempfehlung für die Risikominimierung   |
|--|---|
| <b>Bedeutende potenzielle Risiken</b>  |   |
| Schwerwiegende Infektionen   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Fachinformation, Abschnitt 4.3, Abschnitt 4.4, Abschnitt 4.8</li> <li>Packungsbeilage, Abschnitt 2, Abschnitt 3, Abschnitt 4</li> </ul> Die Empfehlung zur Überwachung und zur Informierung der Patienten über Anzeichen und Symptome ist in der Fachinformation (Abschnitt 4.4) enthalten.  |
| Schwere Überempfindlichkeitsreaktionen   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Fachinformation, Abschnitt 4.3, Abschnitt 4.4</li> <li>Packungsbeilage, Abschnitt 2</li> </ul> Die Empfehlung zum Absetzen von Pegcetacoplan und zur Einleitung einer geeigneten Behandlung ist in der Fachinformation (Abschnitt 4.4) enthalten.  |
| Intravasale Hämolyse nach Absetzen des Arzneimittels (paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie) | <ul style="list-style-type: none"> <li>Fachinformation, Abschnitt 4.2, Abschnitt 4.4</li> <li>Packungsbeilage, Abschnitt 2, Abschnitt 3, Abschnitt 4</li> </ul> Die Empfehlung zur Überwachung der Patienten auf Anzeichen und Symptome ist in der Fachinformation enthalten. Wenn ein Absetzen von Pegcetacoplan erforderlich ist, sollte eine alternative Therapie in Betracht gezogen werden, da die PNH unbehandelt lebensbedrohlich ist. Darüber hinaus sollte ein langsames Ausschleichen in Betracht gezogen werden, und die Patienten sollten mindestens 8 Wochen lang sorgfältig überwacht werden, um eine schwere Hämolyse und andere Reaktionen zu erkennen, da alternative Komplementinhibitoren die Hämolyse möglicherweise nicht so effizient verhindern. |
| Immunogenität  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Fachinformation, Abschnitt 4.8</li> </ul>  |
| Bösartige Erkrankungen und hämatologische Anomalien  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Keine</li> </ul>   |
| Mögliche langfristige Auswirkungen der PEG-Akkumulation                                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>Fachinformation, Abschnitt 4.4., Abschnitt 5.3</li> </ul>  |

| Sicherheitsbedenken   | Handlungsempfehlung für die Risikominimierung   |
|---|---|
| <b>Fehlende Informationen</b>   |   |
| Anwendung bei Patienten mit Knochenmarkversagen   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Keine</li> </ul>   |
| Anwendung bei Schwangeren   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Fachinformation, Abschnitt 4.4, Abschnitt 4.6, Abschnitt 5.3</li> <li>Packungsbeilage, Abschnitt 2</li> </ul>                |
| Langfristige Sicherheit ( $\geq 1$ Jahr)  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Fachinformation, Abschnitt 4.2, Abschnitt 4.6, Abschnitt 4.8, Abschnitt 5.2</li> <li>Packungsbeilage, Abschnitt 4</li> </ul> |
| Quelle: EU-RMP Pegcetacoplan (Aspaveli®) 2024 [3].<br>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. |   |

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

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

### 3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

*Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Nicht zutreffend.

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

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

### 3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Als Informationsquelle für die Abschnitte 3.4.1 bis 3.4.5 wurden die Fachinformation von Pegcetacoplan (Aspaveli®), der EU-RMP für Pegcetacoplan (Aspaveli®) und die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels verwendet [1-3].



**3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Swedish Orphan Biovitrum AB. Fachinformation Aspaveli® 1.080 mg Infusionslösung [Stand: Mai 2024]. 2024.
2. Swedish Orphan Biovitrum AB. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. 2024.
3. Swedish Orphan Biovitrum AB. EU-Risk-Management-Plan Pegcetacoplan. 2024.

### 3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-24 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-24 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.*

Tabelle 3-24: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

| Nr.               | Bezeichnung der ärztlichen Leistung | Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt) | Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein) |
|-------------------|-------------------------------------|--|--|
| Nicht zutreffend. |                                     |  |  |

*Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.*

Stand der Information: Mai 2024 [1]

*Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-24, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-24 bei.*

Es liegen keine zwingend erforderlichen Leistungen vor.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

EBM Stand: 2024/Quartal 2 [2]

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

### 3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. Swedish Orphan Biovitrum AB. Fachinformation Aspaveli® 1.080 mg Infusionslösung [Stand: Mai 2024]. 2024.
2. KBV. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) [Stand: 2. Quartal 2024]. 2024.