

# Amendment



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

**zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit  
neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V**

**Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a  
Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo**

**Wirkstoff: Pegcetacoplan  
Neues Anwendungsgebiet: Paroxysmale nächtliche  
Hämoglobinurie, nicht vorbehandelte Patienten**

Dossierbewertung vom 2. September 2024

Datum des Amendments: 29. Oktober 2024

## **Inhaltsverzeichnis**

Tabellenverzeichnis .....	3
Abkürzungsverzeichnis .....	4
1 Hintergrund.....	5
2 Liste der verwendeten Quellen.....	5
3 Ergebnisse .....	6
3.1 Morbidität .....	6
3.2 Sicherheit .....	6
4 Zusammenfassung.....	8
Referenzen .....	9
Anhang .....	10

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1:	Transfusionsfreiheit innerhalb der RCP bis Woche 26; Studie PRINCE, ITT-Population .....	6
Tabelle 2:	Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE während der RCP; Studie PRINCE, Sicherheitspopulation .....	7

## **Abkürzungsverzeichnis**

G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
KI	Konfidenzintervall
N	Anzahl
PNH	Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCP	Randomisiert kontrollierte Periode
RR	Relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
SoC	Standard of Care
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	Unerwünschtes Ereignis
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA

## 1 Hintergrund

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

In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus Patienten in folgender Indikation eingeschlossen: Behandlung von erwachsenen Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die eine hämolytische Anämie haben (nicht vorbehandelte Patienten).

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hatte am 31. Mai 2024 ein Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) eingereicht. Als bewertungsrelevante Studie wurde die pivotale Studie PRINCE (APL2-308) für die Nutzenbewertung herangezogen. Dabei handelt es sich um eine multizentrischen, offenen, stratifiziert randomisiert kontrollierten Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pegcetacoplan im Vergleich zur Kontrolle (SoC) bei Patientinnen und Patienten mit PNH.

Die Nutzenbewertung wurde am 2. September 2024 zusammen mit der Bewertung der Therapie-kosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Eine mündliche Anhörung fand am 7. Oktober 2024 statt, in der offene Fragen zu den in den schriftlichen Stellungnahmen dargelegten Daten und Argumentationen erörtert wurden.

Der Unterausschuss Arzneimittel bat um eine Nachbewertung der mit der schriftlichen Stellungnahme nachgereichten ergänzenden Auswertungen zur Transfusionsfreiheit. Des Weiteren wurde um eine Darstellung und Bewertung der nachgereichten Ereigniszeitanalysen zu den Gesamtraten der UE gebeten, welche im Anschluss an die mündliche Anhörung eingereicht wurden.

## 2 Liste der verwendeten Quellen

Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Pegcetacoplan wurden folgende Quellen für dieses Amendment herangezogen:

- Schriftliche Stellungnahme des pU vom 23.09.2024 [5]
- Schriftliche Stellungnahme des pU vom 11.10.2024 [6]
- Herstellerdossier [4]
- Studienbericht [1,2,3]

### 3 Ergebnisse

Der pU reicht mit der schriftlichen Stellungnahme Auswertungen für die Transfusionsfreiheit zu Woche 26 mit Weiterbeobachtung der Personen mit Crossover (Escape) auch nach Behandlungswechsel sowie Ereigniszeitanalysen mit Hazard Ratios (HR) für die Gesamtraten der schweren UE und SUE nach.

#### 3.1 Morbidität

##### Transfusionsfreiheit (ergänzend dargestellt)

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt „Transfusionsfreiheit“ wird insbesondere wegen der Möglichkeit des Crossovers (Escape) für Personen des Kontrollarms als hoch bewertet. Zu Woche 26 erhielten 11 Personen (> 60 %) aus dem SoC-Arm die Intervention mit Pegcetacoplan. Zusätzlich wirkt sich die fehlende Verblindung mit der subjektiven Komponente bei der Verabreichung der Transfusionen möglicherweise verzerrend auf die Studienergebnisse aus.

Mit der Stellungnahme reicht der pU eine neue Analyse zur Transfusionsfreiheit nach, bei der der pU angibt, dass Personen des SoC-Arms auch nach dem Crossover (Escape) weiter beobachtet wurden.

Tabelle 1: Transfusionsfreiheit innerhalb der RCP bis Woche 26; Studie PRINCE, ITT-Population

Studie PRINCE Transfusionsfreiheit	Pegcetacoplan N = 35	SoC N = 18	RR [95%-KI]; p-Wert <sup>1)</sup>
Transfusionsfreiheit <sup>2)</sup>			
Responder, n (%)	32 (91,4)	4 (22,2)	4,11 [1,98; 17,35]; < 0,0001
Non-Responder, n (%)	3 (8,6)	14 (77,8)	

<sup>1)</sup> Unstratifizierte Analyse mit RR 95%-KI (inkl. p-Wert) berechnet mittels exaktem Fisher's Test.

<sup>2)</sup> Berechnung unter Einschluss der Patientinnen und Patienten mit Crossover (Escape), in der lediglich der Erhalt einer Transfusion als Non-Response gewertet wurde. Zusätzlich wurden Personen, die die Studie an Tag 1 abbrachen, als Non-Responder gewertet.

Abkürzungen: ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; RCP: Randomisiert kontrollierte Periode; RR: Relatives Risiko; SoC: Standard of Care.

#### 3.2 Sicherheit

Mit der Stellungnahme reicht der pU Ereigniszeitanalysen für die Gesamtraten der UE (siehe Tabelle 2) mit Kaplan-Meier-Kurven (siehe Anhang) nach. Angaben zu Behandlungs- und Beobachtungsdauer innerhalb der randomisiert kontrollierten Periode (RCP) (Median, Minimum, Maximum) liegen weiterhin nicht vor. Die mediane Behandlungsdauer der RCP + post-RCP unterschied sich mit 183 Tagen im Pegcetacoplan-Arm und 71 Tagen im SoC-Arm stark. Laut Modul 4 wurden UE, die bei Teilnehmenden des Kontrollarms nach Erhalt der Intervention (Crossover (Escape)) auftraten, für die vergleichende Analyse nicht berücksichtigt. Es ist nicht auszuschließen, dass Ereignisse der Grunderkrankung mit in die Erfassung der UE eingingen (siehe Kapitel 3.5 der Nutzenbewertung). Das Verzerrungspotential für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ wird insbesondere wegen der Möglichkeit des Crossovers (Escape) für Personen des Kontrollarms als hoch bewertet. Zu Woche 26 erhielten 11 Personen (> 60 %) aus dem SoC-Arm die Intervention mit Pegcetacoplan.

*Tabelle 2: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE während der RCP;  
Studie PRINCE, Sicherheitspopulation*

Studie PRINCE Zusammenfassung der UE	Pegcetacoplan N = 35	SoC N = 18	Pegcetacoplan vs. SoC
	Personen mit Ereignis, n (%) Mediane Zeit bis erstes Ereignis (Monate) [95%-KI] <sup>1)</sup>	Personen mit Ereignis, n (%) Mediane Zeit bis erstes Ereignis (Monate) [95%-KI] <sup>1)</sup>	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>2)</sup>
Schwere UE	3 (8,6) n. a.	2 (11,1) n. a.	0,68 [0,11; 4,15]; 0,67
SUE	3 (8,6) n. a.	3 (16,7) n. a.	0,46 [0,09; 2,34]; 0,35

<sup>1)</sup> Die mediane Ereigniszeit mit 95%-KI wurde mittels Kaplan-Meier-Methode nach Brookmeyer-Crowley berechnet. Wenn kein Ereignis auftrat, wurde zum Ende der RCP zensiert. Personen mit Crossover (Escape) wurden zum Tag des Escape zensiert. Es liegen keine Angaben über die Anzahl der Zensierungsgründe vor.

<sup>2)</sup> Analyse (inkl. p-Wert) basiert auf einem Cox-Proportional-Modell mit Behandlungsgruppe als Faktor.

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n. a.: nicht anwendbar; RCP: Randomisiert kontrollierte Periode; SoC: Standard of Care; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

## 4 Zusammenfassung

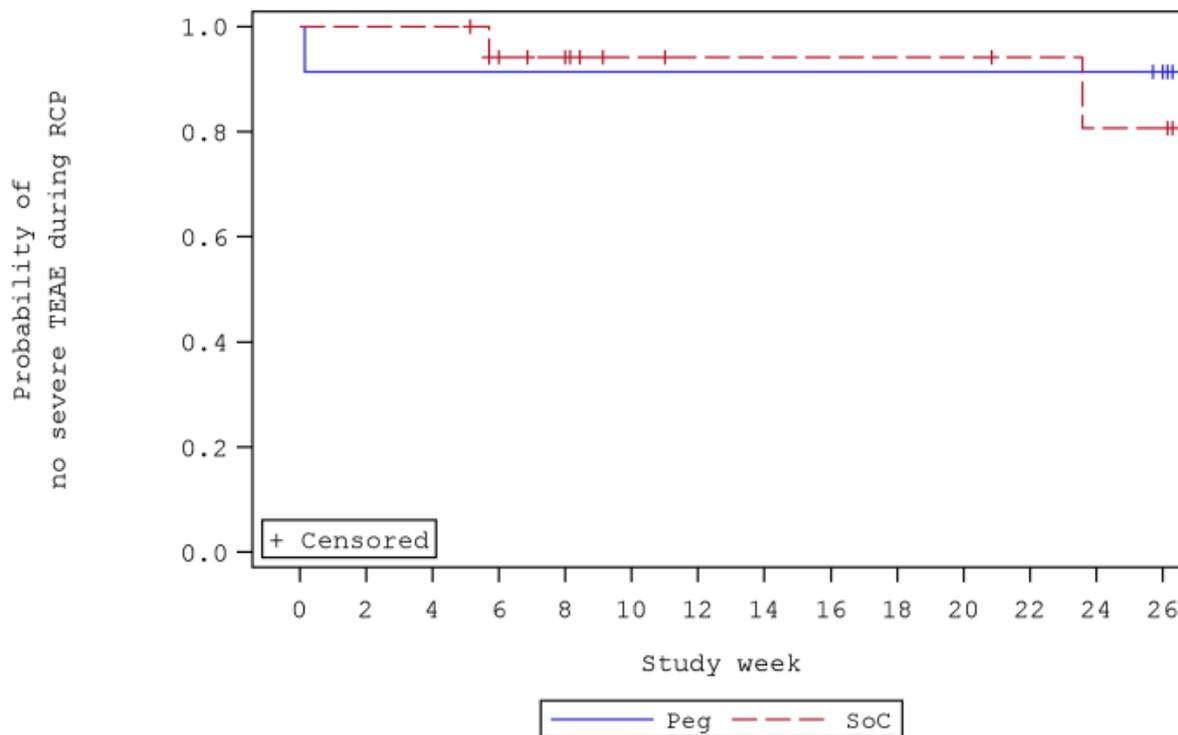
Es zeigte sich in der Transfusionsfreiheit zu Woche 26 bei einem hohem Verzerrungspotential für den Pegcetacoplan-Arm ein statistisch signifikanter Vorteil gegenüber dem SoC-Arm (RR: 4,11 (95%-KI: [1,98; 17,35]);  $p < 0,0001$ ). Die Verabreichung einzelner Transfusionen ist Bestandteil der supportiven Therapie im Anwendungsgebiet. Für Personen im Kontrollarm, welche lediglich SoC ohne Komplementinhibitoren erhalten, sind Transfusionen Teil des Therapiekonzepts und der Erhalt ist demnach erwartbar.

Die nachgereichten Ereigniszeitanalysen zu den Gesamtraten an schweren UE und SUE zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Es ist nicht auszuschließen, dass Ereignisse der Grunderkrankung mit in die Erfassung der UE eingingen. Das Verzerrungspotential der Studie PRINCE für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ wird als hoch eingestuft.

## Referenzen

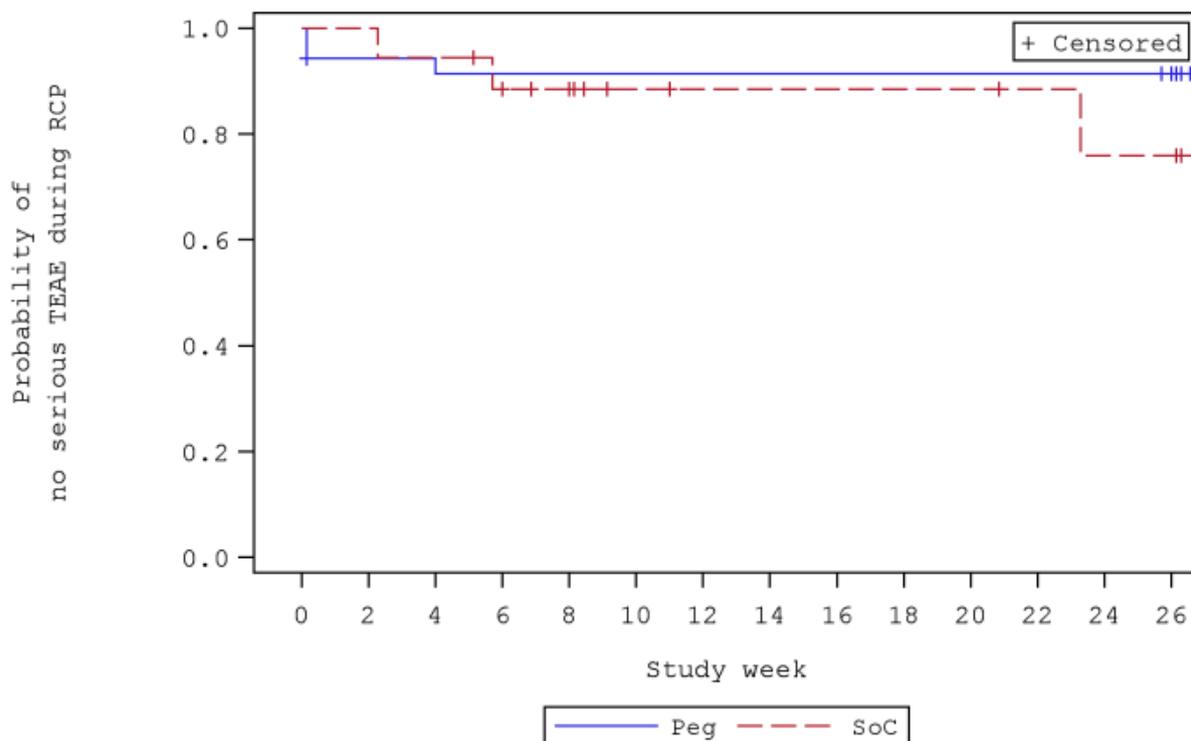
1. **Apellis Pharmaceuticals.** A phase 3, randomized, multicenter, open-label, controlled study to evaluate the efficacy and safety of pegcetacoplan in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH); APL2-308, clinical study protocol, amendment 3 [unveröffentlicht]. 10.08.2020.
2. **Apellis Pharmaceuticals.** A phase 3, randomized, multicenter, open-label, controlled study to evaluate the efficacy and safety of pegcetacoplan in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH); APL2-308, clinical study report [unveröffentlicht]. 27.10.2021.
3. **Apellis Pharmaceuticals.** A phase 3, randomized, multicenter, open-label, controlled study to evaluate the efficacy and safety of pegcetacoplan in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH); APL2-308, statistical analysis plan, version 3.0 [unveröffentlicht]. 27.04.2021.
4. **Swedish Orphan Biovitrum.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4 B: Pegcetacoplan (Aspaveli), nicht vorbehandelte erwachsene PNH-Patienten, die eine hämolytische Anämie haben; Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [unveröffentlicht]. 31.05.2024.
5. **Swedish Orphan Biovitrum.** Schriftliche Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V: Pegcetacoplan [unveröffentlicht]. 23.09.2024.
6. **Swedish Orphan Biovitrum.** Schriftliche Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V: Pegcetacoplan; Nachreichung zur Stellungnahme [unveröffentlicht]. 11.10.2024.

## Anhang



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

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtraten der schweren UE



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

Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtraten der SUE