



Bitte beachten Sie: Wenn Sie damit einverstanden sind, dass die Seiten 2 und 3 mitveröffentlicht werden, setzen Sie bitte das entsprechende Häkchen auf Seite 2 bzw. Seite 3. Sollten Sie nicht damit einverstanden sein, wird der Vorschlag ab Seite 4, also ab hier, veröffentlicht.

3. Prägnante Kurzbeschreibung Ihres Vorschlags (max. 85 Zeichen inkl. Leerzeichen) *

Pegcetacoplan

4. Mitwirkung der Fachverbände *

(siehe **Hinweise** am Anfang des Formulars)

- Es liegen keine schriftlichen Erklärungen über die Unterstützung des Vorschlags oder Mitarbeit am Vorschlag seitens der Fachverbände vor.
- Dem BfArM werden zusammen mit dem Vorschlag schriftliche Erklärungen über die Unterstützung des Vorschlags oder Mitarbeit am Vorschlag seitens der folgenden Fachverbände übersendet.

Bitte entsprechende Fachverbände auflisten:

5. Der Vorschlag betrifft ein Verfahren, das durch die Verwendung eines oder mehrerer Medizinprodukte charakterisiert ist oder bei dem für die Durchführung der Prozedur ein Medizinprodukt benötigt bzw. eingesetzt wird*

- Nein
- Ja

a. Name des Medizinproduktes und des Herstellers (Ggf. mehrere. Falls Ihnen ähnliche Produkte bekannt sind, führen Sie diese bitte auch auf.)

b. Datum der letzten CE-Zertifizierung und Zweckbestimmung laut Gebrauchsanweisung. Es wird darum gebeten, die CE-Zertifizierung und die Gebrauchsanweisung zusammen mit dem Vorschlag zu übersenden oder nachzureichen



6. Der Vorschlag betrifft ein Verfahren, das durch die Verwendung eines oder mehrerer Arzneimittel charakterisiert ist oder bei dem für die Durchführung der Prozedur ein Arzneimittel benötigt bzw. eingesetzt wird *

Nein

Ja

a. Name des Arzneimittels und des Herstellers (Ggf. mehrere. Falls Ihnen ähnliche Produkte bekannt sind, führen Sie diese bitte auch auf.)

Aspaveli®, sobi - Swedish Orphan Biovitrum AB

b. Datum der letzten Arzneimittelzulassung, Name der erteilenden Institution und Zweckbestimmung laut Fachinformation. Es wird darum gebeten, die Fachinformation zusammen mit dem Vorschlag zu übersenden oder nachzureichen

Eine Zulassung erfolgte am 13.12.2021 durch die Europäische Kommission.

Anwendungsgebiet laut Fachinformation:

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

7. Inhaltliche Beschreibung des Vorschlags *

(ggf. inkl. Vorschlag für (neue) Schlüsselnummern, Klassentitel, Inklusiva, Exklusiva, Hinweise und Klassifikationsstruktur; bitte geben Sie ggf. auch Synonyme und/oder Neuzuordnungen für das Alphabetische Verzeichnis an)

Einführung eines Kodes für die Gabe von Pegcetacoplan, subkutan:
6-00e.k Applikation von Medikamenten: Liste 13: Pegcetacoplan, subkutan

8. Problembeschreibung und Begründung des Vorschlags

a. Problembeschreibung *

Wirkmechanismus:

Pegcetacoplan ist ein für die subkutane Selbstinfusion entwickelter Inhibitor des Komplementfaktors C3 und wird zur Behandlung erwachsener Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die nach einer mindestens 3-monatigen Behandlung mit C5 Inhibitoren weiterhin anämisch sind, eingesetzt. Es handelt sich bei Pegcetacoplan um ein Orphan Drug, für das seit August 2019 eine Orphan Drug Designation der EMA besteht (EMA 2019).

Die PNH ist eine sehr seltene (Prävalenz etwa 16 pro 1 Mio Einwohner; Hill et al. 2006) und potenziell lebensgefährliche Erkrankung des Blutes, welche durch einen erworbenen Gendefekt in den blutbildenden Stammzellen des Knochenmarks ausgelöst wird (somatische Mutation des X-chromosomal lokalisierten PIG-A Gens). Im Laufe der Erkrankung werden primär Erythrozyten durch Überaktivierung des Komplementsystems zerstört, was zu einer chronischen Hämolyse führt (Brodsky et al. 2014 und 2015). Klinisch ist die PNH maßgeblich durch eine Anämie gekennzeichnet, die im Zusammenspiel mit patientenvariablen Symptomen wie Fatigue, Dyspnoe, Herzrasen, Thromboseneigung sowie der namensgebenden (obgleich nicht immer auftretenden) paroxysmalen nächtlichen Dunkelfärbung des Urins (Hämoglobinurie) auftritt (Röth et al. 2007).

Es gibt drei Wege der Komplementaktivierung, den klassischen-, den Lektin- und den alternativen Weg. Alle drei Signalwege laufen beim Komplementfaktor (C)-3 zusammen, der in C3a und C3b gespalten wird. Dadurch kommt es zu einer Signalverstärkung der Komplementaktivierung. Die Komplementkaskade resultiert in der C5-vermittelten Bildung eines sogenannten MAK (Membranangriffskomplex) was zur Hämolyse von Erythrozyten innerhalb des Gefäßsystems (intravaskuläre Hämolyse) führt. Zusätzlich kommt es über eine C3b-vermittelte Opsonierung der Erythrozyten zur Phagozytose der Zellen (extravaskuläre Hämolyse), insbesondere in Milz und Leber (Devalet et al. 2019).

Bislang wurde bei symptomatischen PNH Patienten mit hämolytischer Anämie die Behandlung mit einem C5-Inhibitor (Eculizumab (Soliris®) bzw. Ravulizumab (Ultomiris®)) in Kombination mit supportiven Therapiemaßnahmen durchgeführt. Dabei wird die Symptombehandlung von Patienten mit hämolytischer PNH einer kurativen, aber hochrisikoreichen allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation vorgezogen (DGHO 2019).

Pegcetacoplan setzt im Komplementsystem proximal der C5 Inhibition an. Es bindet spezifisch an den Komplementfaktor C3, was die Spaltung von C3 in C3a und C3b hemmt, zudem bindet Pegcetacoplan auch an C3b. Dadurch wird sowohl die Integration von C3b in den Enzymkomplex der C5 Konvertase verhindert als auch die C3b-vermittelte Opsonierung der Erythrozyten unterbunden (Simon Tillaux et al. 2019, de Castro et al. 2020, Hillmen et al., 2021). Folglich wird die Komplementkaskade proximal und im Gegensatz zur C5 Inhibition sowohl die intra- als auch die extravaskuläre Hämolyse gehemmt und die dadurch hervorgerufene Symptomatik nachhaltig reduziert (De Castro et al. 2020; Hillmen et al. 2021).

Evidenzlage für Pegcetacoplan zur Behandlung der PNH:

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Pegcetacoplan bei Patienten mit PNH wurde in einer offenen, randomisierten, kontrollierten 16-wöchigen Phase-3-Studie (APL2 302) untersucht.

Die Dosis von Pegcetacoplan betrug 1.080 mg zweimal wöchentlich subkutan. Geeignete Patienten (> 18 Jahren, Hämoglobinwert (Hb) <10,5 g/dL, Eculizumab Vortherapie) traten in eine 4-wöchige Run-in-Phase ein, in der sie zusätzlich zu ihrer aktuellen Eculizumab-Dosis zweimal wöchentlich Pegcetacoplan 1.080 mg erhielten. Die Patienten wurden nach der Run-in-Phase im Verhältnis 1:1 randomisiert (Pegcetacoplan N=41; Eculizumab N=39) und erhielten während der 16-wöchigen randomisierten kontrollierten Phase entweder 1.080 mg Pegcetacoplan zweimal wöchentlich oder ihre aktuelle Dosis Eculizumab. Falls erforderlich, konnte die Pegcetacoplan Dosis auf 1.080 mg alle 3 Tage angepasst werden.

Zu Woche 16 war Pegcetacoplan Eculizumab hinsichtlich der Veränderung des Hämoglobinwertes im Vergleich zum Ausgangswert überlegen, mit einer adjustierten Mittelwertdifferenz von 3,84 g/dL ($p < 0,001$). Insgesamt 35 Patienten des Pegcetacoplan-Arms (85%) waren zu Woche 16 Transfusions-frei

im Vergleich zu 6 Patienten im Eculizumab-Arm (15%). Zudem verbesserte sich der FACIT-Fatigue Score bei Pegcetacoplan behandelten Patienten deutlich im Vergleich zu Patienten, die mit Eculizumab behandelt wurden (adjustierte Mittelwertdifferenz von 11,9 Punkten zu Woche 16; 95 %-KI: 5,49 bis 18,25).

Unerwünschte Ereignisse, die während der Behandlung in den Pegcetacoplan- und Eculizumab-Gruppen auftraten, waren Reaktionen an der Injektionsstelle (37 % vs. 3 %), Durchfall (22 % vs. 3 %), Durchbruchhämolyse (10 % vs. 23 %), Kopfschmerzen (7 % vs. 23 %) und Müdigkeit (5 % vs. 15%). In beiden Gruppen traten keine Fälle von Meningitis auf (Hillmen et al. 2021).

Dosierung:

Pegcetacoplan wird zweimal wöchentlich als subkutane Infusion von 1.080 mg mit einer handelsüblichen Infusionspumpe mit Spritzensystem verabreicht, die Dosen von bis zu 20 ml abgeben kann. Die zweimal wöchentliche Dosis sollte an Tag 1 und Tag 4 jeder Behandlungswoche verabreicht werden.

Pegcetacoplan kann vom Patienten selbst oder von einer Betreuungsperson nach entsprechender Unterweisung verabreicht oder von medizinischem Fachpersonal gegeben werden.

In den ersten 4 Wochen wird Pegcetacoplan zweimal wöchentlich als subkutane Dosen von 1.080 mg zusätzlich zur aktuellen Dosis der C5-Inhibitor-Behandlung des Patienten verabreicht, um das Hämolyserisiko bei abruptem Absetzen der Behandlung zu minimieren. Nach 4 Wochen muss der Patient den C5-Inhibitor absetzen und anschließend die Behandlung als Monotherapie mit Pegcetacoplan fortsetzen.

Applikation:

Pegcetacoplan darf nur durch subkutane Infusion mithilfe einer handelsüblichen Spritzeninfusionspumpe verabreicht werden und kann von den Patienten selbst verabreicht werden. Vor Beginn einer Selbstverabreichung von Pegcetacoplan muss der Patient bzw. die Patientin von qualifiziertem medizinischen 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.

Die typische Infusionszeit beträgt etwa 30 Minuten (bei Verwendung von zwei Applikationsstellen) oder etwa 60 Minuten (bei Verwendung einer Stelle).

Derzeit besteht keine Möglichkeit, die Gabe von Pegcetacoplan beim betroffenen Behandlungsfall zu kodieren (siehe Punkt 9). Somit ist dem InEK eine Detektion dieser teuren Behandlungsfälle nicht möglich und die Etablierung des beantragten OPS-Kodes erforderlich.

Referenzen

Brodsky, R.A., Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*, 2014. 124(18): p. 2804-11.

Brodsky, R.A., Complement in hemolytic anemia. *Blood*, 2015. 126(22): p. 2459-65.

Hill, A., et al., The Incidence and Prevalence of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) and Survival of Patients in Yorkshire. *Blood*, 2006. 108(11): p. 985-985.

Hillmen, P., et al., Pegcetacoplan versus Eculizumab in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *N Engl J Med*, 2021. 384(11): p. 1028-1037.

de Castro, C., et al., C3 inhibition with pegcetacoplan in subjects with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria treated with eculizumab. *American Journal of Hematology*, 2020: p. 1-10.

Devalet, B., et al., Pathophysiology, diagnosis, and treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a review. *Eur J Haematol*, 2015. 95(3): p. 190-8.

DGHO, Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH) - Leitlinie. 2019.



EMA, European Medicines Agency. Public summary of opinion on orphan designation. EMADOC-628903358-1305.2019.

Simon-Tillaux, N., et al., APL-2 prevents both C3 and C5 convertase formation and activity: a potential therapeutic for renal diseases., in American Society of Nephrology Kidney Week. 2019: Washington, DC.

Röth, A.D., U, Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie. Dtsch Arztebl, 2007. 104(4): p. 192-7.

b. Inwieweit ist der Vorschlag für die Weiterentwicklung der Entgeltsysteme relevant? *

Die Gabe von Pegcetacoplan wurde im Rahmen des NUB-Verfahrens für 2022 mit Status 1 bewertet. Insofern ist für die Erleichterung der Abrechnung und der künftigen Analyse durch das InEK ein spezifischer OPS-Kode erforderlich.

c. Verbreitung des Verfahrens *

- Standard (z.B., wenn das Verfahren in wissenschaftlichen Leitlinien empfohlen wird)
- Etabliert (z.B., wenn der therapeutische Stellenwert in der Literatur beschrieben ist)
- In der Evaluation (z.B., wenn das Verfahren neu in die Versorgung eingeführt ist)
- Experimentell (z.B., wenn das Verfahren noch nicht in die Versorgung eingeführt ist)
- Unbekannt

d. Angaben zu Leitlinien, Literatur, Studienregistern usw. (maximal 5 Angaben)

siehe 8a

e. Kosten (ggf. geschätzt) des Verfahrens *

Da noch kein Preis für Pegcetacoplan in Deutschland vorliegt, werden die Kosten nachfolgend auf Basis des öffentlichen US-Preises abgeschätzt. Es ist allerdings anzunehmen, dass die Kosten für Pegcetacoplan in Deutschland vergleichbar hoch wie für andere Arzneimittel im Anwendungsgebiet, nämlich Eculizumab (Soliris) und Ravulizumab (Ultomiris) sein werden.

Die Kosten pro Durchstechflasche belaufen sich bei Pegcetacoplan auf schätzungsweise 4.598,80 USD pro Durchstechfläschchen (DFL) (<https://www.drugs.com/price-guide/empaveli>). Pegcetacoplan wird zweimal wöchentlich subkutan mit 1.080 mg appliziert werden. Dies führt zu Kosten von 4.598,80

USD bzw. bei einem Umrechnungskurs von 0,88 USD pro Euro zu Kosten von 4.046,94 € pro Applikation.

f. Kostenunterschiede (ggf. geschätzt) zu bestehenden, vergleichbaren Verfahren (Schlüsselnummern) *

Die aktuelle Standardbehandlung bei symptomatischen PNH Patienten mit hämolytischer Anämie ist die Behandlung mit einem C5 Inhibitor (Eculizumab (Soliris®) bzw. Ravulizumab (Ultomiris®)) in Kombination mit supportiven Therapiemaßnahmen wie der Substitution von Erythrozyten oder die Gabe von Antikoagulantien zur weiteren Symptombehandlung (DGHO 2019). Unter Therapie mit C5-Inhibitoren erreichen nicht alle PNH-Patienten eine ausreichende Krankheitskontrolle und ein großer Anteil der PNH Patienten leidet weiterhin unter extravaskulären als auch residuellen intravaskulären Hämolysen (Hillmen et al. 2013, de Latour et al. 2015). Diese Hämolysen führen dazu, dass viele Patienten weiterhin unter schwerwiegenden Anämien mit nachfolgenden Transfusionen und einer ausgeprägten Fatigue Symptomatik leiden, sowie eine verringerte Lebensqualität aufweisen. Bei Patienten, die unter C5-Inhibitor weiterhin anämisch sind, wird Pegcetacoplan die Therapie mit Eculizumab oder Ravulizumab ablösen.

Für die Erhaltungstherapie mit Eculizumab werden alle zwei Wochen 900 mg als Infusion verabreicht. Auf Basis des Apothekenverkaufspreises von 5.877,85€ für ein 300 mg Infusionskonzentrat ergeben sich hierbei Kosten von jeweils 17.633,55€ pro Applikation.

Für die Erhaltungstherapie mit Ravulizumab werden je nach Gewicht alle acht Wochen 3.000 mg (40-60 kg Körpergewicht), 3.300 mg (60-100 kg Körpergewicht) oder 3.600 mg (>100 kg Körpergewicht) Ravulizumab als Infusion verabreicht. Auf Basis des Apothekenverkaufspreises von 19.281,15€ für ein 1.100 mg und von 5.266,08 € für ein 300 mg Infusionskonzentrat ergeben sich im Mittel Kosten von 15.798,24€ pro Applikation.

Auf Basis von Applikationskosten von etwa 4.046,94 € pro Injektion für Pegcetacoplan ergeben sich somit niedrigere Kosten pro Applikation im Vergleich zu Eculizumab in Höhe von 17.633,55 € und im Vergleich zu Ravulizumab in Höhe von 15.798,24 €.

g. Fallzahl (ggf. geschätzt), bei der das Verfahren zur Anwendung kommt *

Im Rahmen des NUB-Verfahrens für 2022 haben insgesamt 222 Krankenhäuser eine NUB-Anfrage gestellt. Über die Fallzahl, bei der Pegcetacoplan zur Anwendung kommt, liegen derzeit keine Daten vor.

h. Inwieweit ist der Vorschlag für die Weiterentwicklung der externen Qualitätssicherung relevant? *

(Vorschläge, die die externe Qualitätssicherung betreffen, sollten mit der dafür zuständigen Organisation abgestimmt werden.)

9. Bisherige Kodierung des Verfahrens

(Bitte nennen Sie, falls möglich, die Codes, die aus klassifikatorischer Sicht unabhängig vom Ergebnis der Gruppierung in Entgeltsystemen zurzeit für das Verfahren anzugeben sind)

Eine Kodierung ist bislang nicht möglich.



10. Sonstiges

(z.B. Kommentare, Anregungen, Literaturangaben bitte ausschließlich unter 8.d aufführen)