



(21557) ASPAVELI, Swedish Orphan Biovitrum AG

Befristete Aufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 1. Juni 2023

1 Zulassung Swissmedic

ASPAVELI wurde von Swissmedic per 23. März 2023 mit folgender Indikation zugelassen:

„ASPAVELI ist für die Behandlung erwachsener Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH) indiziert, die unzureichend auf eine Behandlung mit einem C5-Inhibitor angesprochen haben (s. Abschnitt «klinische Wirksamkeit»).“

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das BAG erachtet das Kriterium der Wirksamkeit für das Arzneimittel basierend auf folgendem Sachverhalt als erfüllt:

Wirkmechanismus

Pegcetacoplan ist der erste C3-Inhibitor zur Behandlung der PNH. Im Vergleich zu C5-Inhibitoren setzt Pegcetacoplan proximal der C5-Inhibition an und bindet selektiv an den Komplementfaktor C3. Durch die Bindung des C3-Moleküls hemmt Pegcetacoplan die Spaltung von C3 in C3a und C3b. Zudem bindet Pegcetacoplan an C3b und hemmt somit die Aktivität von Konvertasen, die eine C3b-Untereinheit enthalten. Davon betroffen sind die C3- und C5-Konvertasen, die mit dem alternativen bzw. klassischen Weg assoziiert sind. Infolge kommt es zu einer proximalen Hemmung der Komplementkaskade und somit sowohl zur Kontrolle der intravasalen als auch der extravasalen Hämolyse (de Castro et al., 2020).

Standard of Care

Die seltene, chronische und progressive paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH) ist gekennzeichnet durch eine komplement-vermittelte Hämolyse und kann in jedem Lebensalter auftreten. Das mediane Alter bei Vorstellung liegt jedoch bei Anfang 30. Aufgrund einer erworbenen Mutation fehlen in den blutbildenden Stammzellen des Knochenmarks Glycophosphatidylinositol-(GPI) Ankerproteine. Als Folge können keine GPI-verankerten Proteine gebildet werden und es kommt zu einer unkontrollierten Aktivierung des Komplementsystems. Der Membranangriffskomplex (MAK) kann in die Lipiddoppelschicht der Zelle eindringen und löst dort die Lyse der Erythrozyten aus. Der gesamte Zellinhalt, einschliesslich Hämoglobin und LDH, wird ins Plasma freigesetzt. Charakterisiert ist die Erkrankung unter anderem durch eine hämolytische Anämie, Hämoglobinurie und Knochenmarkinsuffizienz oder -versagen. Insgesamt weist die klonale, nichtmaligne Erkrankung häufig unspezifische klinische Manifestationen auf. Überwiegend leiden die Betroffenen unter Fatigue, Dyspnoe und Schmerzen, die in der Regel moderat bis sehr schwer ausfallen. Die Hauptursache der Morbidität und Mortalität liegt jedoch in der Thrombophilie. 30 bis 50 % der PNH-Patienten ohne spezifische Therapiemassnahmen entwickeln Thrombosen. Die mittlere Überlebenszeit ab Diagnosestellung liegt bei 10 bis 22 Jahren.

Innerhalb der ersten fünf Jahre versterben bereits 35 % der PNH-Patienten [Arzneimitteltherapie 2019;37(11):433-435].

Die aktuellen Behandlungsansätze der PNH beruhen auf der Bindung von monoklonalen Antikörpern (Eculizumab und Ravulizumab) an den Komplementfaktor C5, wodurch die Aktivität des Proteins spezifisch gehemmt und die intravasale Hämolyse verhindert wird (C5-Inhibitoren).

In der Schweiz wird SOLIRIS (Eculizumab) zur Behandlung von Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen mit PNH seit 2012 und ULTOMIRIS (Ravulizumab) zur Behandlung von Erwachsenen mit PNH seit 2020 vergütet. Die Inhibition des terminalen Komplementsystems mit den humanisierten monoklonalen Antikörper Eculizumab bzw. Ravulizumab stellt bei der PNH eine zielgerichtete Therapiestrategie dar. Trotz der Inhibition von C5 kommt es zur extravasalen Hämolyse und ein Grossteil der mit C5-Inhibitoren behandelten Patienten weisen weiterhin eine hämolytische Anämie auf. Bis zu 36% der Patienten sind deswegen weiterhin auf Transfusionen angewiesen.

Studienlage

Es liegt eine offene, kontrollierte Phase-3 Vergleichsstudie mit Eculizumab vor. Zudem liegt ein Matching-adjustierter indirekter Vergleich (MAIC) zur Bewertung der vergleichenden Wirksamkeit von Pegcetacoplan und Ravulizumab bei Patienten, die zuvor mit Eculizumab behandelt wurden, vor.

Studie 1 (PEGASUS-Studie)

Hillmen P et al. (2021). Pegcetacoplan versus Eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. N Engl J Med 2021;384:1028-37. (Peter Hillmen et al., 2021)

De Latour et al. (2022). Pegcetacoplan versus Eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PEGASUS): 48-week follow-up of a randomized, open-label, phase 3, active-comparator, controlled trial. Lancet Haematol 9(9):e648-e659. doi.10.1016/S2352-3026(22)00210-1. (de Latour et al., 2022)

Design:

Eine offene, kontrollierte Phase-3-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pegcetacoplan im Vergleich zu Eculizumab bei Erwachsenen mit PNH und einem Hb-Wert <10,5 g/dl trotz Eculizumab-Therapie.

- Vorlaufphase (4 Wochen): alle Patienten erhielten Pegcetacoplan plus Eculizumab
- Randomisierte Studienphase (16 Wochen): subkutan Pegcetacoplan (41 Patienten) vs. intravenöses Eculizumab (39 Patienten)
- Offene Verlängerungsphase (bis Woche 48): alle Patienten subkutan Pegcetacoplan

Insgesamt wurden 80 Patienten in die Vorlaufphase aufgenommen. Am Ende der 4 Wochen wurden alle 80 Patienten randomisiert, 41 in die Pegcetacoplan- und 39 in die Eculizumab-Gruppe. Die Randomisierung wurde anhand der Anzahl der Transfusionen von Erythrozytenkonzentraten innerhalb der letzten 12 Monate vor Tag -28 (<4; ≥4) und der Thrombozytenzahl beim Screening (<100'000/μl; ≥100'000/μl) stratifiziert. Die demografischen Daten und die Ausgangscharakteristika waren im Allgemeinen zwischen den beiden Gruppen ausgewogen. 77 Patienten, 38 der Pegcetacoplan-Gruppe und 39 der Eculizumab-Gruppe schlossen die 16-wöchige RCP ab und setzten die 32-wöchige offene Verlängerungsphase fort.

Einschlusskriterien:

- Erwachsene Patienten (≥18 Jahre) mit PNH-Diagnose
- Hb-Wert < 10,5 g/dl während ≥ 3 Monaten
- Stabile Eculizumab-Dosis in den letzten mindestens 3 Monaten
- Impfung gegen Neisseria meningitidis Typ A, C, W, Y und B, Streptococcus pneumoniae und Haemophilus influenzae Typ B innerhalb der letzten 2 Jahre oder innerhalb von 2 Wochen vor Beginn der Studie. Patienten, die nach Tag 1 geimpft wurden, erhielten bis 2 Wochen nach der Impfung eine prophylaktische Behandlung mit geeigneten Antibiotika.
- Negativer Schwangerschaftstest bei Frauen im gebärfähigen Alter

Ausschlusskriterien:

- Aktive bakterielle Infektion
- Erbllicher Komplementmangel

- Vorgeschichte von Knochenmarktransplantationen, Herzinfarkten, Schlaganfällen oder bestimmten Revaskularisationsverfahren, persönliche oder familiäre Vorgeschichte von Long-QT-Syndrom, Torsade de pointes oder ungeklärter Synkope

Intervention:

Die Dosis von ASPAVELI betrug zweimal wöchentlich 1080 mg. Die in Frage kommenden Patienten nahmen an einer vierwöchigen Vorlaufphase teil, während der sie zusätzlich zu ihrer bestehenden Eculizumab-Dosis zweimal wöchentlich 1080 mg ASPAVELI subkutan erhielten. Anschliessend wurden die Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten entweder zweimal wöchentlich 1080 mg ASPAVELI oder ihre bestehende Eculizumab-Dosis für die Dauer des 16-wöchigen randomisierten Kontrollzeitraums (RCP).

Patienten, die die RCP abschlossen, kamen anschliessend in die OLP, in der alle Patienten ASPAVELI für bis zu 32 Wochen erhielten (Patienten, die während der RCP Eculizumab erhalten hatten, kamen zunächst in eine 4-wöchige Vorlaufphase, bevor sie zur ASPAVELI-Monotherapie wechselten). Bei Bedarf konnte die Dosis von ASPAVELI auf 1080 mg alle 3 Tage angepasst werden. Insgesamt brachen 12 von 80 (15 %) Patienten, die ASPAVELI erhielten, wegen unerwünschter Ereignisse ab. Gemäß Prüfplan wurde die Dosis bei 15 Patienten auf 1080 mg alle 3 Tage angepasst. Bei 12 Patienten wurde der Nutzen beurteilt und bei 8 von 12 Patienten erwies sich die Dosisanpassung als wirksam.

ASPAVELI wurde als subkutane Infusion verabreicht; die Infusionszeit betrug etwa 20 bis 40 Minuten. Darüber hinaus wurde eine prophylaktische Antibiotikatherapie nach Ermessen des Prüfarztes in Übereinstimmung mit den lokalen Behandlungsrichtlinien für Patienten mit PNH, die mit einem Komplementärinthibitor behandelt werden, verabreicht.

Primäre Endpunkt:

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die Veränderung des Hämoglobinspiegels vom Ausgangswert bis zur Woche 16 (während der RCP). Der Ausgangswert wurde als der Durchschnitt der Messwerte definiert, die vor der Verabreichung der ersten Dosis von ASPAVELI aufgezeichnet wurden.

ASPAVELI war Eculizumab in Bezug auf den primären Endpunkt der Hämoglobinveränderung gegenüber dem Ausgangswert überlegen ($P < 0,0001$). Die korrigierte mediane Veränderung des Hb-Wertes gegenüber dem Ausgangswert betrug 2,4 g/dl in der mit ASPAVELI behandelten Gruppe gegenüber -1,5 g/dl in der Eculizumab-Gruppe, was einen korrigierten medianen Anstieg von 3,8 g/dl unter ASPAVELI im Vergleich zu Eculizumab in Woche 16 entspricht.

Nachfolgende zeigt den korrigierten Mittelwert (\pm SE) der Veränderung des Hämoglobins (g/dl) von Baseline bis Woche 16:

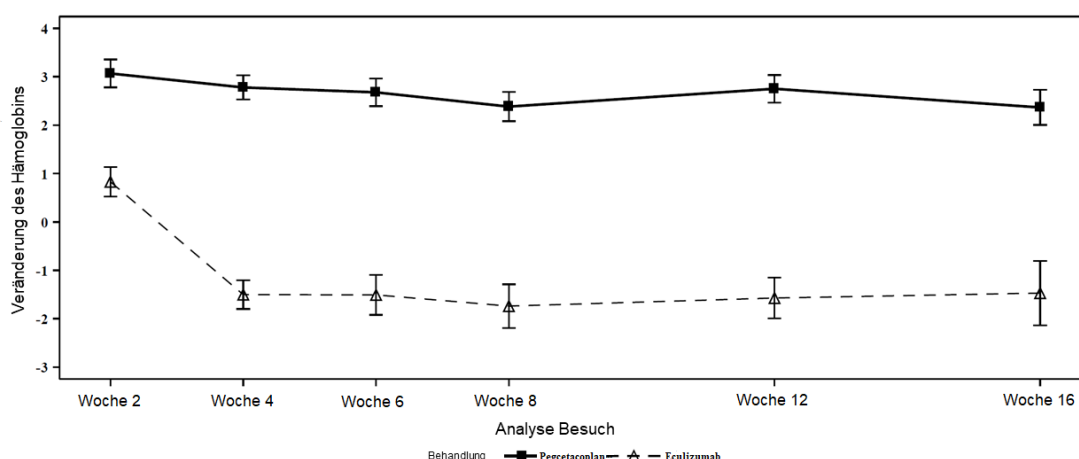


Abbildung 1: Korrigierten Mittelwert (\pm SE) der Veränderung des Hämoglobins (g/dl) von Baseline bis Woche 16

Sekundäre Endpunkte:

Wichtige sekundäre Wirksamkeitsendpunkte waren die Vermeidung von Transfusionen, definiert als der Anteil der Patienten, die während der RCP keine Transfusion benötigten, sowie die Veränderung

der absoluten Retikulozytenzahl (ARC), des LDH-Spiegels und des FACIT-Fatigue Scale Score vom Ausgangswert bis zur Woche 16.

Die Nicht-Unterlegenheit (non-inferiority) für die wichtigen sekundären Endpunkte Transfusionsvermeidung und ARC im Vergleich zu den Ausgangswerten wurde nachgewiesen:

- **Vermeidung von Transfusionen** während der 16-wöchigen RCP
Pegcetacoplan reduziert den Transfusionsbedarf klinisch relevant: Bei 85% der Patienten in der Pegcetacoplan-Gruppe und nur bei 15% in der Eculizumab-Gruppe konnten Transfusionen vermieden werden. Nur 6 von 41 Personen in der Pegcetacoplan-Gruppe im Vergleich zu 33 von 39 in der Eculizumab-Gruppe benötigten Transfusion bis Woche 16.
- **Veränderung der ARC**
Pegcetacoplan reduziert die ARC: Die Reduktion in der Pegcetacoplan-Gruppe war $-136 \pm 7 \times 10^9$ pro Liter während in der Eculizumab-Gruppe ein Anstieg um $28 \pm 12 \times 10^9$ pro Liter gefunden wurde (Differenz -164,0 (-189,9 bis -137,3)). Eine Normalisierung des ARC wurde bei 78% der Patienten in der Pegcetacoplan-Gruppe und nur bei 3% in der Eculizumab-Gruppe erreicht.

Die Nicht-Unterlegenheit wurde bei der Veränderung der LDH gegenüber dem Ausgangswert nicht nachgewiesen:

- **Veränderung des LDH-Spiegels**
Eine LDH-Normalisierung wurde bei 71% der Patienten in der Pegcetacoplan-Gruppe und bei 15% der Patienten der Eculizumab-Gruppe erreicht. Die Nicht-Unterlegenheit von Pegcetacoplan im Vergleich zu Eculizumab bei der Veränderung des LDH-Spiegels gegenüber dem Ausgangswert konnte jedoch nicht nachgewiesen werden: $-15 \pm 42,7$ U pro Liter vs. $-10 \pm 71,0$ U pro Liter (Differenz -5,0 (-181,3 bis 172,0)).

Aufgrund des hierarchischen Testablaufs wurde die Veränderung des FACIT-Fatigue-Scores gegenüber dem Ausgangswert nicht formal getestet.

Die korrigierten Mittelwerte, der Behandlungsunterschied, die Konfidenzintervalle und die statistischen Analysen, die für die wichtigsten sekundären Endpunkte durchgeführt wurden, sind in nachfolgender Tabelle (entsprechend Fachinformation) zusammengestellt:

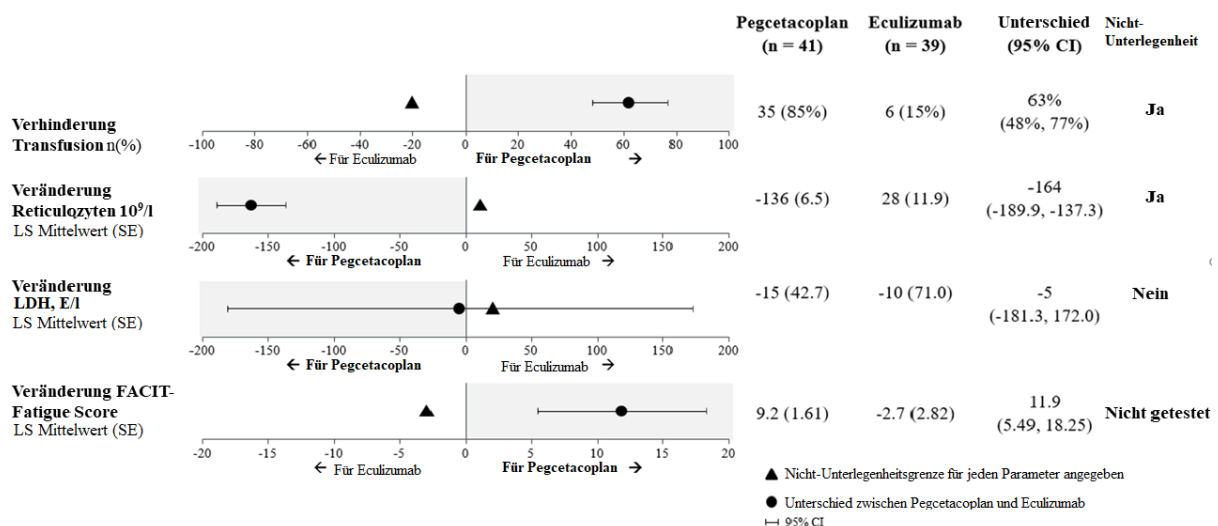


Abbildung 2: Analyse wichtiger sekundärer Endpunkte

Eine Hämoglobin-Normalisierung wurde in Woche 16 bei 34% der Patienten in der ASPAVELI-Gruppe gegenüber 0% in der Eculizumab-Gruppe erreicht. Eine Normalisierung des ARC wurde bei 78% der Patienten in der mit ASPAVELI behandelten Gruppe gegenüber 3% in der Eculizumab-Gruppe erreicht. Eine Normalisierung der LDH wurde bei 71% der Patienten in der mit ASPAVELI behandelten Gruppe erreicht, gegenüber 15% in der Eculizumab-Gruppe.

Insgesamt 77 Patienten nahmen an der 32-wöchigen OLP teil, während der alle Patienten ASPAVELI erhielten; die Gesamtexposition betrug bis zu 48 Wochen. Die Ergebnisse in Woche 48 stimmten im Allgemeinen mit denen in Woche 16 überein und belegen eine anhaltende Wirksamkeit.

Die Hämoglobinkonzentrationen in Woche 48 (11,30 g/dl) waren bei Patienten, die während 48 Wochen Pegcetacoplan erhielten (Pegcetacoplan-Pegcetacoplan-Gruppe), vergleichbar mit denjenigen in Woche 16 (11,54 g/dl). Die Patienten der Eculizumab-Pegcetacoplan-Gruppe erreichten nach 48 Wochen (11,57 g/dl) signifikant höhere mittlere Hämoglobinkonzentrationen als nach 16 Wochen (8,58 g/dl), $p < 0,0001$. Die Hb-Werte in Woche 48 waren vergleichbar mit den Werten der Patienten, die von Beginn weg Pegcetacoplan erhielten (nominaler p-Wert 0,27). Die LDH-Konzentrationen blieben mehrheitlich unter dem oberen Grenzwert (226 U/l) und es gab in Woche 48 keinen Unterschied zwischen den beiden Gruppen (nominaler p-Wert 0,80). Über den gesamten Studienzeitraum benötigten 73% der Patienten unter Pegcetacoplan keine Bluttransfusionen. Im Vergleich dazu waren nur 25% der Patienten während den 12 Monaten vor Studieneinschluss transfusions-frei. Hinsichtlich der Veränderung der ARC gab es in Woche 48 keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen (nominaler p-Wert 0,10).

Studie 2 – Bhak R et al. (2021) Comparative effectiveness of pegcetacoplan versus ravulizumab in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria previously treated with eculizumab: a match-ing-adjusted indirect comparison, Current Medical Research and Opinion, 37:11, 1913-1923 (Bhak et al., 2021)

Ein Matching-adjustierter indirekter Vergleich (MAIC) zur Bewertung der vergleichenden Wirksamkeit von Pegcetacoplan und Ravulizumab bei Patienten, die zuvor mit Eculizumab behandelt wurden. Die Methode verwendet individuelle Patientendaten (IPD) aus der PEGASUS-Studie und aggregierte Ergebnisse, die für die ALXN1210-PNH-302-Studie (pivotal Ravulizumab-Studie) veröffentlicht wurden. PEGASUS-Studie siehe unter Studie 1.

Die ALXN1210-PNH-302 Studie ist eine prospektive, multizentrische, randomisierte, offene Phase 3-Studie zum Vergleich von Ravulizumab und Eculizumab bei Patienten mit PNH, die zuvor mit Eculizumab behandelt worden wurden. 195 Patienten wurden randomisiert und erhielten 26 Wochen lang entweder eine Monotherapie mit Ravulizumab (n=97) oder eine Monotherapie mit Eculizumab (n=98). Im gemeinsamen Vergleichsarm (Eculizumab) der beiden Studien wurden verankerte Vergleiche mit Informationen für alle Patienten in Übereinstimmung mit den Leitlinien des National Institute for Care and Health Excellence (NICE) durchgeführt.

Eingeschlossene Patienten waren ≥ 18 Jahre alt, wurden zuvor mit Eculizumab behandelt (PEGASUS-Studie: ≥ 3 Monate; ALXN1210-PNH-302-Studie: ≥ 6 Monate), hatten eine Meningokokken-Impfung erhalten, wiesen beim Screening eine absolute Neutrophilenzahl von $> 500/\text{mm}^3$ auf, verfügten beim Screening über eine ausreichende Thrombozytenzahl (PEGASUS-Studie: $> 50'000/\text{mm}^3$; ALXN1210-PNH-302-Studie $> 30'000/\text{mm}^3$) und hatten keine Vorgeschichte einer Knochenmarktransplantation. Vor dem Matching war die Verteilung der Einflussfaktoren wie Alter, Rasse, Gewicht, Vorgeschichte der aplastischen Anämie und LDH-Wert bei den Patienten, die in der PEGASUS-Studie Pegcetacoplan und in der ALXN1210-PNH-302-Studie Ravulizumab erhielten, ähnlich. Im Vergleich zu den Patienten, die Ravulizumab erhielten, war ein grösserer Anteil der Pegcetacoplan-Patienten weiblich (69,4% vs. 48,5%) und hatte im Jahr vor der Studie Transfusionen erhalten (72,2% vs. 13,4%). Der durchschnittliche Hämoglobinwert war bei den Patienten, die Pegcetacoplan erhielten, ebenfalls niedriger als bei Ravulizumab (8,7 g/dl vs. 11,1 g/dl).

PEGASUS:

- Pegcetacoplan: 1080 mg zweimal wöchentlich, oder alle drei Tage
- Eculizumab: Stabile Dosis alle zwei Wochen
- Dauer der randomisierten Phase 16 Wochen

ALXN1210-PNH-302-Studie:

- Ravulizumab: Gewichtsabhängige Anfangsdosis Tag 1, Erhaltungsdosis Tag 15 und Erhaltungsdosis alle 8 Wochen
- Eculizumab: 900 mg Erhaltungsdosis an Tag 1 und alle zwei Wochen
- Dauer der randomisierten Phase 26 Wochen

Nach der Verankerung auf Eculizumab war die Behandlung mit Pegcetacoplan mit statistisch signifikanten Verbesserungen bei zahlreichen klinischen und hämatologischen Endpunkten im Vergleich zu

Ravulizumab verbunden. Bei Patienten unter Pegcetacoplan wurden 71,4% mehr Transfusionen vermieden im Vergleich zu Patienten unter Ravulizumab ($p < 0,0001$). Im Vergleich zu Ravulizumab war Pegcetacoplan mit einem signifikanten Rückgang der durchschnittlichen Anzahl der transfundierten Erythrozyteneinheiten während der Nachbeobachtung verbunden. Bei Patienten, die Pegcetacoplan erhielten, wurden während der Behandlung durchschnittlich 5,7 Erythrozyteneinheiten weniger transfundiert als bei Patienten, die Ravulizumab erhielten ($p < 0,0001$). 75,5% mehr Patienten, die Pegcetacoplan erhielten, erreichten eine Stabilisierung des Hämoglobinspiegels im Vergleich zu Ravulizumab ($p < 0,0001$). Pegcetacoplan war im Vergleich zu Ravulizumab mit einer um 64,0% höheren Normalisierung des LDH-Spiegels ohne Transfusionen verbunden ($p < 0,0001$). Auch die Ergebnisse in Bezug auf Müdigkeit und Lebensqualität (d.h. globaler Gesundheitszustand, körperliche Funktionsfähigkeit und Müdigkeitssymptome) zeigten alle statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Pegcetacoplan im Vergleich zu Ravulizumab.

Zusammenfassend konnte aus dem indirekten Vergleich der beiden Studien geschlossen werden, dass die Behandlung mit Pegcetacoplan im Vergleich zu Ravulizumab mit folgenden Vorteilen assoziiert ist: höhere Rate an vermiedenen Transfusionen, höhere Rate an Patienten mit einer Stabilisierung des Hämoglobinspiegels, höhere Rate an Patienten mit einer Verbesserung der Fatigue und der Lebensqualität und einer geringeren Rate an Patienten mit intravasaler Hämolyse.

Sicherheit / Verträglichkeit

Die insgesamt in Studie 1 am häufigsten gemeldeten unerwünschten Arzneimittelwirkungen waren Reaktionen an der Injektionsstelle (37% in der Pegcetacoplan-Gruppe vs. 3% in der Eculizumab-Gruppe), Diarrhöe (22% vs. 3%), Durchbruchhämolyse (10% vs. 23%), Kopfschmerzen (7% vs. 23%) und Müdigkeit (5% vs. 15%). Diese Ereignisse waren zumeist mild und traten vorübergehend auf. Infektionen wurden bei 29% (Pegcetacoplan) bzw. 26% (Eculizumab) der Patienten berichtet, Meningitis trat keine auf. Auch die Häufigkeit schwerwiegender unerwünschter Ereignisse war in beiden Gruppen ähnlich und betrug 17% in der Pegcetacoplan-Gruppe und 15% in der Eculizumab-Gruppe. Es wurden auch keine thrombotischen Ereignisse oder Todesfälle registriert. Drei der vier Patienten der Pegcetacoplan-Gruppe mit einer Durchbruchhämolyse wurden wieder auf eine Behandlung mit Eculizumab umgestellt.

Während des gesamten Studienzeitraums über 48 Wochen brachen 13 von 80 (16%) Patienten die Behandlung ab, 3 von 41 (7%) bis Woche 16 wegen einer Durchbruchhämolyse und 10 von 77 (13%) wegen schwerer behandlungsbedingter unerwünschter Ereignisse).

18 Patienten (8 der Pegcetacoplan-Pegcetacoplan-Gruppe, 10 der Eculizumab-Pegcetacoplan-Gruppe) hatten während der offenen Studienphase mindestens ein schwerwiegendes behandlungsbedingtes unerwünschtes Ereignis, von denen 4 als mit der Pegcetacoplan-Behandlung in Zusammenhang stehend angesehen wurden. Die häufigsten behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse (bei $\geq 10\%$ der Patienten) während der offenen Studienphase waren Reaktionen an der Injektionsstelle (bei 26% der Patienten), Hämolyse (19%), Nasopharyngitis (16%) und Diarrhöe (13%). Während der gesamten Studiendauer traten keine behandlungsbedingten Todesfälle auf.

Ausschnitt aus der Fachinformation:

„[...] Erfahrung aus klinischen Studien mit Patienten mit PNH

Die am häufigsten gemeldeten unerwünschten Arzneimittelwirkungen bei Patienten, die in der klinischen Studie (Studie APL2-302) mit Aspaveli behandelt wurden, waren Reaktionen an der Injektionsstelle und Diarrhöe.¹

Die unerwünschten Wirkungen sind nach MedDRA-Systemorganklassen und Häufigkeit gemäss folgender Konvention geordnet: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1'000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10'000$, $< 1/1'000$), sehr selten ($< 1/10'000$), nicht bekannt (kann aus den verfügbaren Daten nicht abgeschätzt werden).

¹ Module 2.7.4, Section 2.1.2

Tabelle 1: Unerwünschte Wirkungen in der APL2-302 Studie

MedDRA-Systemorganklasse	Häufigkeit	Unerwünschte Wirkung
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Diarrhö
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig Häufig	Erythem an der Injektionsstelle Juckreiz an der Injektionsstelle, Hämatom an der Injektionsstelle, Verhärtung an der Injektionsstelle, Reaktion an der Injektionsstelle, Schwellung an der Injektionsstelle, Schmerz an der Injektionsstelle

[...]

Medizinische Leitlinien

In den Leitlinien der DGHO (Onkopedia Leitlinie Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH) (DGHO, 2022a)) wurde Pegcetacoplan in den Behandlungsalgorithmus integriert. Pegcetacoplan wird bei einer klinisch relevanten extravasalen Hämolyse unter C5-Blockade empfohlen.

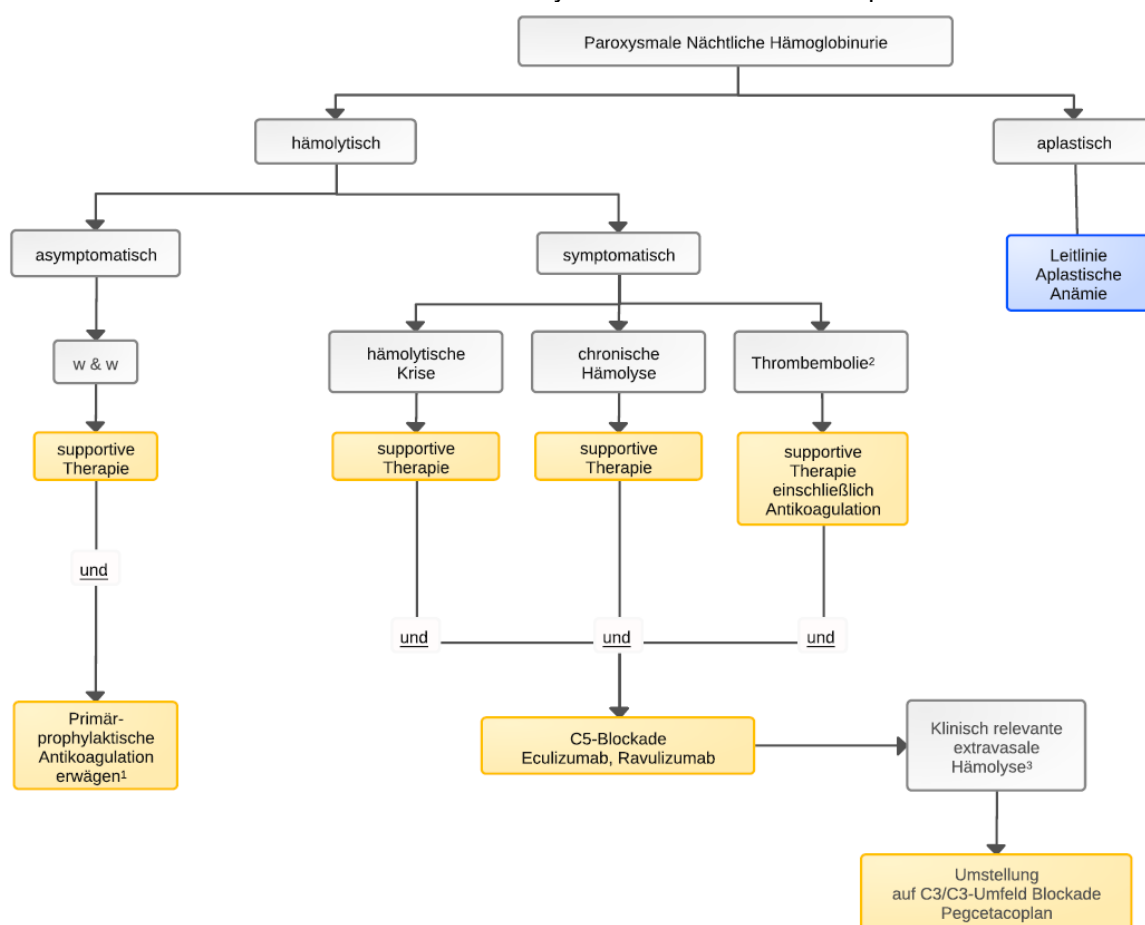


Abbildung 3: Algorithmus für die Therapie bei PNH aus (DGHO, 2022a)

¹ Antikoagulation siehe Abschnitt 6.2.1.2 der Originalpublikation

² Venöse Thromboembolien bzw. Z. n. stattgehabter venöser Thromboembolie oder erhöhtes Risiko (siehe Abschnitt 4.1.2 der Originalpublikation)

³ Als klinisch relevante extravasale Hämolyse gilt die symptomatische Anämie mit oder ohne Transfusionsbedarf für mindestens drei Monate unter Therapie mit C5-Inhibitoren bei gleichzeitig bestehender signifikanter Retikulozytose und Hämolysezeichen (siehe auch Abschnitt 6.2.3.4 der Originalpublikation).

„[...] Beurteilung des Therapieansprechens auf Eculizumab und Ravulizumab

Die Anti-C5-Antikörper Eculizumab und Ravulizumab können aufgrund ihres Wirkmechanismus nur die intravasale Hämolyse der PNH beeinflussen. Die extravasale Hämolyse bleibt unbeeinflusst und bestimmt neben anderen Faktoren (Schwere des begleitenden Knochenmarkversagens, CR1-Polymorphismus etc.) das klinische Ansprechen unter diesen Therapien. Die Beurteilung des Ansprechens unter Komplementinhibition kann beurteilt werden anhand des Transfusionsbedarfs, des LDH-, des Hämoglobin-Wertes sowie der Retikulozytenzahl. Das hämatologische Therapieansprechen bei PNH-Patient*innen wurde seitens der EBMT erarbeitet und sollte die Grundlage der Beurteilung sowohl des individuellen Ansprechens vor Therapieumstellung als auch der Maßstab innerhalb von klinischen Studien sein.

6.2.3.4 Einsatz von Inhibitoren der Komplement-Komponente C3 bzw. seiner Amplifikatoren

Unter der Blockade mit C5-Inhibitoren kommt es bei einem Anteil über 60% der Patient*innen zu einer fortbestehenden Anämie. Etwa ein Drittel der Patient*innen bedürfen unter laufender Therapie weiterhin Transfusionen. Bei einigen dieser Patient*innen liegt eine begleitende Knochenmarkinsuffizienz vor, so dass nicht ausreichend Erythrozyten gebildet werden. Je ausgeprägter eine solche Markinsuffizienz ist, desto geringer sind auch die Aussichten, die Anämie durch Komplement-Blockade zu verbessern.

[...]

In einer Phase III Studie konnte bei den PNH- Patient*innen mit Hämolysezeichen gemessen an einer signifikanten Retikulozytose, die unter Therapie mit Eculizumab weiterhin anämisch (Hämoglobin < 10,5 g/dl) geblieben sind, die klare Überlegenheit von Pegcetacoplan im Vergleich zu Eculizumab in der Verbesserung der Anämie, der Transfusionsfreiheit und auch hinsichtlich der Lebensqualität der Patient*innen gezeigt werden. Mittlerweile hat die EMA Pegcetacoplan zugelassen für die Patient*innen, die unter C5-Blockade für mindestens drei Monate eine symptomatische Anämie aufweisen, die auf dem Boden einer extravasalen Hämolyse entstanden ist. Kriterien für die Identifikation einer extravasalen Hämolyse unter aktiver C5-Blockade sind eine sichtbare Retikulozytose (> 100 Gpt/l), einer nur leicht erhöhten LDH ($\leq 1,5$ facher oberer Normwert), sowie einer Erhöhung des Bilirubins (indirektes Bilrubin). Dabei sollte eine neu aufgetretene Knochenmarkinsuffizienz jedoch ausgeschlossen werden.[...]"

Wirksamkeit: Wirkung und Sicherheit im Vergleich zu anderen Arzneimitteln

Im direkten Vergleich (PEGASUS-Studie) konnte ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von ASPAVELI im Vergleich zu SOLIRIS in den untersuchten klinischen und hämatologischen Endpunkten gezeigt werden. Der indirekte Vergleich von ASPAVELI vs. ULTOMIRIS (Studie 2: Bhak et al., 2021) bestätigt die Therapievorteile von ASPAVELI gegenüber dem zweiten verfügbaren C5-Inhibitor ULTOMIRIS.

Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

Studie 1 konnte eine signifikante Überlegenheit (Vermeidung von Transfusionen, Hämoglobinspiegel) von ASPAVELI vs. SOLIRIS bei Patienten mit PNH-Diagnose und einem Hb-Wert < 10,5 g/dl während ≥ 3 Monaten zeigen. Die Überlegenheit von ASPAVELI vs. ULTOMIRIS wurde in Studie 2 mittels Matching-adjustiertem indirekten Vergleich (MAIC) gezeigt.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das BAG erachtet das Kriterium der Zweckmässigkeit für das Arzneimittel basierend auf folgendem Sachverhalt als erfüllt:

Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrößen

ASPAVELI wird zweimal wöchentlich (Tag 1 und 4) als subkutane Infusion von 1080 mg mit einer Spritzeninfusionspumpe verabreicht, die Dosen von bis zu 20 ml abgeben kann.

Bei Patienten mit Laktatdehydrogenase (LDH)-Werten, die über dem Doppelten der des oberen Grenzwertes liegen, ist eine Dosissteigerung auf 1080 mg jeden 3. Tag möglich.

ASPAVELI steht in einer Durchstechflasche zu 1080mg in den Packungsgrößen 1 und 8 Stk zur Verfügung. Mit der vorhandenen Packungsgrösse entsteht kein Verwurf.

Beurteilung durch Zulassungsbehörden

EMA Assessment report vom 14. Oktober 2021

„[...] Conclusions on the clinical efficacy

Study APL2-302 is a randomized, controlled, global Phase 3 trial designed to compare the clinical efficacy of pegcetacoplan with a representative C5 inhibitor, eculizumab. The primary endpoint (CFB in Hb level) has been reached in this superiority trial. The following key secondary endpoints: transfusion avoidance, CFB in ARC level and CFB in FACIT-Fatigue score were consistent with the primary analysis. Key secondary endpoints were tested first for non-inferiority and, if all were met, then superiority was tested sequentially for transfusion avoidance, ARC, LDH, and FACIT-Fatigue score using a closed-testing procedure at a significance level of 0.05. CFB in LDH level did not meet non-inferiority

by the prespecified analysis. However, a greater percentage of subjects on pegcetacoplan achieved LDH normalization, as compared with eculizumab.

When all available data are used, results are in line with the primary analyses but the magnitude of benefit observed with pegcetacoplan compared to eculizumab is smaller, albeit still statistically significant and clinically relevant.

The proposed indication as amended is in line with the studied population and reflects second-line treatment, in patients still anaemic despite being treated with a C5 inhibitor.

Conclusions on the clinical safety

With respect to the available information coming from a limited safety database with a limited follow-up, pegcetacoplan adds a mild additional toxicity to the target population treated with the proposed dose regimen of 1080 mg twice weekly subcutaneous infusion. However, the limited safety database does not allow to comprehensively determine the safety profile of pegcetacoplan in the absence of comparative long-term safety data especially in setting of concerned indication with chronic use.

The safety of pegcetacoplan appears to be comparable to eculizumab in this randomized controlled Phase 3 study, with a similar incidence of AEs and SAEs between both groups.

The most common AEs observed during the randomized controlled treatment period were injection site reactions (ISRs) (36.6%), all types of infection (29.3%), diarrhoea (22%), abdominal pain (12.2%) and haemolysis (9.8%) with pegcetacoplan and haemolysis (23.1%), headache (23.1%), fatigue (15.4%), back pain (10.3%) and abdominal pain (10.3%) with eculizumab. [...]

Serious infections were reported with pegcetacoplan exposure but none were infections due to encapsulated bacteria. Serious infections have been added as important potential risk in the RMP with additional risk mitigation measure using registry data.

More serious events of haemolysis or that led to study drug discontinuation were observed in the pegcetacoplan group although AEs of haemolysis occurred more frequently in the eculizumab group.

There are uncertainties regarding immunogenicity testing method from the PK point of view that preclude conclusions on immunogenicity of pegcetacoplan. Immunogenicity has been added as an important potential risk in the RMP and has been included as a safety concern to be monitored in the PASS (Study APL2-302 and Study 307).

Safety data from the OLP were consistent with what was previously observed with pegcetacoplan treatment. Most subjects had TEAEs with a maximum severity of mild or moderate during the OLP.

The majority of AEs were not serious and there were no unexpected events and no AEs of meningitis. However, full safety results for Study APL2-302, compiling data across all periods of the study, are not yet available. Long-term safety has been added as missing information in the RMP.

The applicant committed to conduct the following Post-Authorization Safety Studies (PASS), Category 3, as reflected in the RMP:

- PASS using registry data for pegcetacoplan, to evaluate the occurrence of serious infections in patients with PNH treated with pegcetacoplan.

- PASS using registry data for pegcetacoplan, to evaluate data on pregnancy outcomes

In addition, the Applicant will continue study Study APL2-302 (To establish the efficacy and safety of pegcetacoplan compared with eculizumab in subjects with PNH who continue to have Hb levels <10.5 g/dL despite treatment with eculizumab) and study 307 (to evaluate the long-term safety and efficacy of pegcetacoplan in subjects with PNH)

Balance of benefits and risks

The submitted data show clinically important benefits of pegcetacoplan in patients not adequately controlled by eculizumab, in improved Hb levels and a reduction in transfusion after 16 weeks of treatment. Pegcetacoplan is administered subcutaneously, offering patients a possibility of self-administration that is unavailable with a C5 inhibitor.

In the context of a life-long treatment, this is an important aspect from the patient's perspective.

Overall, the safety profile of pegcetacoplan in C5i-treated PNH patients is not so significantly different to that of eculizumab. [...]"

FDA (INTEGRATED REVIEW 14. Mai 2021)

„[...] Conclusions Regarding Benefit-Risk

Study APL-302 demonstrated a statistically significant effect on its primary endpoint, CFB in hemoglobin levels ($P < 0.0001$). The adjusted LSM CFB in Hb level was 2.4 g/dL in the pegcetacoplan group and -1.5 g/dL in the eculizumab group, for a mean difference between treatments of 3.8 g/dL (95% CI 2.33 to 5.34) at Week 16. Pegcetacoplan was noninferior to eculizumab in transfusion avoidance and absolute reticulocyte count. Transfusion avoidance was achieved by 35 of 41 patients (85%) in the pegcetacoplan group and 6 of 39 patients (15%) in the eculizumab group. The adjusted mean CFB to Week 16 in absolute reticulocyte count was $-136 \times 10^9/L$ for the pegcetacoplan group and $28 \times 10^9/L$ for the eculizumab group. The LSM difference between treatment groups was $-164 \times 10^9/L$. Pegcetacoplan did not meet noninferiority to eculizumab in CFB to Week 16 in LDH. Noninferiority could not be assessed for the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue score because of a lack of statistical significance in the more proximal hierarchical testing scheme.

The safety database is limited, as would be expected given the size of the affected population. The most common adverse reactions were injection site reactions, infections, diarrhea, abdominal pain, respiratory tract infections, viral infections and fatigue. These reactions were generally mild.

The major potential risks include serious infections caused by encapsulated bacteria and infusion-related reactions. The mechanism of action of pegcetacoplan is proximal inhibition of the complement system, which creates an increased risk of serious infections caused by encapsulated bacteria, including *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, and *N. meningitidis*. The hypothetical risk is based on a review of the manifestations of inherited C3 deficiencies, which include recurrent and severe infections involving the respiratory system, meninges, and bloodstream caused by encapsulated bacteria. There have been no reports of meningococcal infection or other severe infections potentially related to encapsulated bacteria up to the data cutoff date. With 80 subjects in the safety database treated for a median duration of 4.6 months, the upper limit of the 95% CI for the risk of such infections is $1/(80/3)$, or ~4%, based on the “rule of three.”

The literature describes a theoretical risk of autoimmunity in patients with inherited C3 deficiency, which will be further addressed in a postmarketing requirement for long-term safety. The benefit-risk profile for pegcetacoplan in the proposed population of adult patients with PNH appears acceptable. In summary, the clinical benefit of pegcetacoplan for PNH outweighs its known and theoretical risks, justifying the approval of pegcetacoplan for the treatment of adult patients with PNH.[...]

Beurteilung durch ausländische Institute

IQWiG und GB-A (G-BA, 2022; IQWiG, 2022)

„[...] Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt (G-BA, 2022)

Bei der PNH handelt es sich um eine chronische Erkrankung. Eine Behandlung mit Pegcetacoplan bzw. Eculizumab wird ausweislich der Fachinformationen lebenslang empfohlen. Entsprechend wird vom G-BA im Anwendungsgebiet PNH, wie bereits in dem Beschluss zu Ravulizumab vom G-BA festgestellt, regelhaft eine vergleichende Studiendauer von mindestens 24 Wochen als erforderlich angesehen. Vor diesem Hintergrund wird die Dauer der RCP der Studie PEGASUS von 16 Wochen insgesamt als zu kurz angesehen, um aus den vorliegenden Daten belastbare Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten zu können. Darüber hinaus ist das Studiendesign der PEGASUS mit deutlichen Unsicherheiten und Limitationen behaftet. So wurden während der Run-In- Periode alle Patientinnen und Patienten mit einer Kombinationstherapie aus Pegcetacoplan und Eculizumab behandelt. Diese initiale Kombinationsbehandlung ist Teil der fachinformationskonformen Anwendung bei einem Wechsel von einem C5-Inhibitor auf Pegcetacoplan. Anschließend wurde für die RCP denjenigen Studienteilnehmenden, die in den Vergleichsarm randomisiert wurden, die zu untersuchende Intervention nach einer 4-wöchigen Kombinationstherapie wieder entzogen und die Behandlung mit Eculizumab fortgeführt. Somit ist zum einen durch die Kombinationsbehandlung der Run-In-Periode eine Beeinflussung der Ergebnisse der RCP durch Carry-Over- Effekte nicht auszuschließen. Zum anderen kann angesichts des offenen Studiendesigns davon ausgegangen werden, dass der Entzug der Intervention im Vergleichsarm, das Verzerrungspotential insbesondere hinsichtlich subjektiv erhobener Endpunkte deutlich erhöht. Zusammenfassend lassen die vorliegenden Daten zu Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen insbesondere vor dem Hintergrund der mit 16 Wochen zu kurzen Dauer

der RCP keine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzen von Pegcetacoplan zu. Im Ergebnis wird für Pegcetacoplan zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit PNH, die nach Behandlung mit einem C5- Inhibitor für mindestens 3 Monate nach wie vor anämisch sind, ein nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt. (G-BA, 2022) [...]

NICE (NICE, 2022)

„[...] Pegcetacoplan is recommended, within its marketing authorization, as an option for treating paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (PNH) in adults who have anaemia after at least 3 months of treatment with a C5 inhibitor.

Current treatments for PNH include C5 inhibitors such as eculizumab and ravulizumab. Some people still experience anaemia and symptoms of PNH while having these treatments. Clinical trial evidence suggests that pegcetacoplan improves haemoglobin levels (a measure of anaemia) and haematological symptoms of PNH for people who have anaemia while taking eculizumab. Pegcetacoplan is likely to have the same clinical benefits for people who have anaemia while taking ravulizumab, because ravulizumab is very similar to eculizumab.

For adults with anaemia while having a C5 inhibitor, pegcetacoplan is more effective and costs less than ravulizumab and eculizumab. Therefore, it is recommended.[...]

HAS (HAS, 2022)

„[...] Favourable opinion for reimbursement in the treatment of adult patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (PNH) who are anaemic after treatment with a C5 inhibitor for at least 3 months, only in the event of haemoglobin levels <10.5 g/dL”.

« Le service médical rendu par ASPAVELI (pegcetacoplan) est important, uniquement en cas de taux d'hémoglobine < 10,5 g/dl. [...]

NL Zorginstituut (Zorginstituut Nederland, 2022)

„[...] Das Zorginstituut stellt fest, dass Pegcetacoplan im Vergleich zu Eculizumab und Ravulizumab einen zusätzlichen Nutzen hat. Die Anwendung von Pegcetacoplan ist jedoch mit zusätzlichen Kosten verbunden. Die genaue Höhe dieser zusätzlichen Kosten kann das Zorginstituut nicht bestimmen, da der tatsächliche Preis von Eculizumab nicht bekannt ist. Wir empfehlen, Pegcetacoplan in das Paket aufzunehmen, sofern eine Preissenkung erreicht wird. [...]

Expertengutachten

Die Zulassungsinhaberin führt die Stellungnahme der DGHO zur Nutzenbewertung des G-BA von Pegcetacoplan (DGHO, 2022b) auf:

- *„[...] Die paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH) ist eine seltene, erworbene hämatologische Erkrankung mit variabler klinischer Ausprägung. Standard der Erstlinientherapie bei symptomatischen Pat. ist die Behandlung mit einem C5-Inhibitor. Auch bei persistierender Anämie aufgrund extravasaler Hämolyse wird die Therapie in der Regel fortgesetzt, da bisher keine alternativen Therapien verfügbar sind, die die extravasale Hämolyse verhindern können.*
- *Pegcetacoplan ist ein C3- und damit ein proximaler Komplement-Inhibitor. Er hemmt die intra- und verhindert die extravasale Hämolyse.*
- *Basis der frühen Nutzenbewertung von Pegcetacoplan ist die internationale, offene, randomisierte Phase- III-Studie PEGASUS bei Pat. mit persistierender Anämie und Retikulozytose unter Therapie mit Eculizumab. Eingeschlossen wurden 80 Pat.*
- *Pegcetacoplan führte im Vergleich gegenüber einer Fortsetzung der Eculizumab-Therapie zur Senkung der Transfusionsfrequenz von 82,9% auf 15,9%, zur Steigerung des Hämoglobingehaltes, zur signifikanten Reduktion der Retikulozytose (die als Ausdruck der suboptimal kontrollierten (primär extravasalen) Hämolyse gewertet werden kann) und zur Verbesserung der Lebensqualität.*
- *Schwere unerwünschte Ereignisse waren selten und führten nicht zu Therapieabbrüchen.*

Pegcetacoplan ist die neue Standardtherapie bei Pat. mit PNH, die unter C5-Blockade für mindestens drei Monate weiterhin eine symptomatische Anämie aufweisen, die auf dem Boden einer extravasalen Hämolyse entstanden ist.[...]

Medizinischer Bedarf

Bei der paroxysmalen nächtlichen Hämoglobinurie (PNH) handelt es sich um eine seltene, erworbene Erkrankung hämatopoetischer Stammzellen des Knochenmarkes. Die Erkrankung verläuft klinisch variabel, charakteristisch sind eine intravasale Hämolyse, eine Thrombophilie, mit der Neigung zu Thrombosen in typischer und atypischer Lokalisation und eine Zytopenie, die in ihrer Ausprägungsform von einer milden, subklinischen Zytopenie bis hin zu einer schweren Panzytopenie (aplastische Anämie/PNH-Syndrom) reichen kann. Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist ausschliesslich der Antikörper Eculizumab zugelassen. Zusätzlich zur Therapie mit Eculizumab sollen unterstützende Massnahmen durchgeführt werden (z. B. Substitution von Erythrozytenkonzentraten, Folsäure, Vitamin B12 und Eisen, prophylaktische Antikoagulation, frühzeitige antibiotische Therapie bakterieller Infektionen).

Laut einem Positionspapier der Severe Aplastic Anaemia Working Party (SAAWP) der European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) [Risitano, Antonio M., et al. "Anti-complement treatment for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: time for proximal complement inhibition? A position paper from the SAAWP of the EBMT."] wurde die Behandlung der PNH revolutioniert durch die Einführung des Anti-C5-Wirkstoffs Eculizumab. Eculizumab ist aber keine kurative Therapie und es besteht Optimierungsbedarf. Der hämatologische Nutzen während der Behandlung mit Eculizumab bei PNH ist heterogen zwischen einzelnen Patientengruppen. Eine vollständige Normalisierung des Hämoglobins (complete and major hematological response) wird nur bei einem Drittel der Patienten beobachtet, wohingegen die restlichen Patienten weiterhin Anämien unterschiedlichen Schweregrades aufweisen (good and partial hematological responses); teilweise werden sogar regelmässige Erythrozyten-Transfusionen benötigt (minor hematological response). Verschiedene Faktoren tragen dazu bei, dass Anämien auch unter Eculizumab und Ravulizumab auftauchen: das begleitende Knochenmarkversagen, verbleibende intravasale Hämolyse u.a. Es besteht der medizinische Bedarf einer zuverlässigen Therapie, die vor Durchbruchhämolysen und krankheitsbedingten Symptomen schützt.

Beurteilung der Zweckmässigkeit

Innerhalb der Swissmedic-Indikation und durch die vom BAG vorgesehene Limitierung, ist der Platz in der Therapie von ASPAVELI gegeben. Das BAG sieht einen medizinischen Bedarf für diese Patientenpopulation. Die erforderliche Dosisstärke und Packungen sind vorhanden.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das BAG erachtet das Kriterium der Wirtschaftlichkeit für das Arzneimittel unter folgenden Bedingungen als erfüllt:

- ohne TQV,
- unter Berücksichtigung des von der ZulassungsinhaberIn eingereichten Auslandpreisvergleichs mit Datum vom 09. Mai 2023 Preisen aus 5 (B, D, DK, FI, S) und Wechselkursen zu Fr. 1.01/Euro, Fr. 0.1351/DKK und Fr. 0.0947/SEK. Die ZulassungsinhaberIn verzichtet auf den Einbezug von AT, F und GB, da in diesen Ländern Preismodelle umgesetzt werden. Daraus resultieren für die verschiedenen Packungen folgende Preise:

	APV (FAP)
Pulver und Lösung zur Herstellung einer Injektionslösung, 1080mg/20ml, 1 Durchstechfl	Fr. 3'108.04
Pulver und Lösung zur Herstellung einer Injektionslösung, 1080mg/20ml, 8 Durchstechfl	Fr. 24'782.63

- die Kosten für das höhere Dosisintervall werden im FAP auf Basis der von der ZulassungsinhaberIn geschätzten 15 Patienten in den FAP wie folgt eingerechnet:

APV ohne GB, AT, F	Fr. 3'108.04
Vials total pro Jahr	1609 <ul style="list-style-type: none">- 13 Patienten zu 105 Vials- 2 Patienten zu 122 Vials
Budget Impact	Fr. 4'895'163

FAP abzüglich Kosten für höhere Dosierung bei 2 Patienten	Fr. 3'042.36
---	--------------

- bezüglich dem FAP der anderen Packung wird ein linearer Preis umgesetzt,
- zu Preisen von:

	FAP	PP
Pulver und Lösung zur Herstellung einer Injektionslösung, 1080mg/20ml, 1 Durchstechfl	Fr. 3'042.36	Fr. 3'159.40
Pulver und Lösung zur Herstellung einer Injektionslösung, 1080mg/20ml, 8 Durchstechfl	Fr. 24'338.88	Fr. 25'193.35

- mit einer Limitierung:

Befristete Limitierung bis 30.06.2026

„Behandlung von Erwachsenen mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH)“

Vor Therapiebeginn ist eine Kostengutsprache durch den Krankenversicherer nach Rücksprache mit dem Vertrauensarzt erforderlich.

ASPAVELI wird zur Behandlung erwachsener Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die unzureichend auf eine Behandlung mit einem C5-Inhibitor angesprochen haben, vergütet. Weitere Vergütungskriterien sind:

- Hb-Wert < 10,5 g/dl während \geq 3 Monaten
- Stabile C5-Inhibitor-Dosis in den letzten mindestens 3 Monaten

Alle mit ASPAVELI behandelten Patienten müssen in einem Register erfasst werden (die Therapie kann erst nach Bestätigung des Einschlusses des Patienten in dem Register begonnen werden, ein Auszug über die Erfassung des Patienten im Register ist dem Gesuch um Kostengutsprache beizulegen).

Sofern ein Patient die erforderliche schriftliche Einwilligung zur Erfassung seiner Daten verweigert, muss dies ausgewiesen werden.

Die Indikationsstellung zur Therapie und die Kontrollen der Patienten im Rahmen der Führung des Registers dürfen nur in Universitätszentren oder in den Kantonsspitalern Aarau, Bellinzona, Luzern, Chur und St. Gallen erfolgen. Die Verabreichung der ASPAVELI -Therapie zwischen diesen Kontrollen kann in einem lokalen Spital erfolgen.

Der behandelnde Arzt des Zentrums übermittelt die erforderlichen Daten laufend im vorgegebenen Internettool des europäischen IPIG-Registers. Das BAG kann die Daten der Schweizer Patienten jederzeit einsehen und erhält alle 12 Monate einen konsolidierten Bericht.

Das Zentrum ist verpflichtet, für das Register von ASPAVELI mindestens folgende Daten zu erfassen:

- 1) Angabe anonymisierter Patienten-Daten mit der Indikationsstellung paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH) inklusive Geburtsjahr, Geschlecht und Körpergewicht.
- 2) Vor Behandlungsbeginn ist der IST-Zustand zu dokumentieren. Die PNH ist mittels Bestimmung eines PNH-Klon von mindestens 10% zu dokumentieren. Die Patienten müssen vorgängig gegen Meningokokken geimpft werden.
- 3) Nach 3 Monaten und anschliessend 6 und 12 Monate nach Therapiebeginn ist das therapeutische Ansprechen (hämatologische Parameter, LDH-Werte, PNH-Symptome wie Abdominalschmerzen, Brustschmerzen, Dyspnoe und Schmerzen, welche eine medizinische Massnahme erfordern, Leistungsfähigkeit anhand einer „quality of life“-Skala, Bedarf an Transfusionen, thrombotische Ereignisse, Auftreten von Niereninsuffizienz und pulmonal-arterieller Hypertonie), inklusive Datum der Untersuchung zu erfassen. Dosisstärke und Dosierungsfrequenz von ULTOMIRIS müssen im Register festgehalten werden. Ab dem 2. Behandlungsjahr erfolgen die Kontrollen alle 6 Monate, im 2. Jahr somit 18 und 24 Monate nach Therapiebeginn.
- 4) Bei Therapieende ist der Grund anzugeben. Patienten mit ungenügendem therapeutischem Ansprechen müssen die Therapie abbrechen. Ein therapeutisches Ansprechen wird angenommen, wenn beim behandelten Patienten eine Reduktion der LDH um mindestens 60% sowie eine Besserung eines der klinischen Parameter beobachtet wird. Bei ungenügendem Ansprechen

muss der behandelnde Arzt anhand des klinischen Verlaufs angeben, weshalb eine Weiterführung der Therapie indiziert ist. Nach 12 Monaten Therapie muss der Transfusionsbedarf reduziert worden sein.

- 5) *Die Kostengutsprache ist jährlich zu erneuern.*
- 6) *Preisberechnung des Vertriebsanteils aufgrund des Fabrikabgabepreises zuzüglich einer Fixmarge von Fr. 40.00 bei der Packung zu 1 Stk wegen der speziellen Verteilersituation (praktisch kein Zwischenhandel, analog den Blutpräparaten) zuzüglich MWST.*

Kombinationstherapien mit anderen Präparaten zur Behandlung der PNH sind von der Vergütung ausgeschlossen.

Die Zulassungsinhaberin Swedish Orphan Biovitrum AG vergütet die in den ersten 4 Wochen nach Therapiebeginn bezogenen Packungen (max. 8 Ampullen ASPAVELI) auf Aufforderung desjenigen Krankenversicherers, bei dem die versicherte Person zum Zeitpunkt des Bezugs versichert war, zum aktuellen FAP vollständig zurück. Die Mehrwertsteuer kann nicht zusätzlich zu diesem Anteil des Fabrikabgabepreises zurückgefordert werden. Die Aufforderung zur Rückerstattung soll ab dem Zeitpunkt der Verabreichung erfolgen.

Bei einem Therapieabbruch ab dem zweiten Behandlungsmonat erstattet die Swedish Orphan Biovitrum AG dem Krankenversicherer, bei dem die versicherte Person zum Zeitpunkt des Bezugs versichert war, auf dessen erste Aufforderung hin die als letztes bezogene Packung ASPAVELI (gilt ab 9. Ampulle) vollständig zum Fabrikabgabepreis von Fr. 3'042.36 für die Packung zu 1 Stk und Fr. 24'338.88 für die Packung zu 8 Stk zurück. Die Mehrwertsteuer kann nicht zusätzlich zu diesem Anteil des Fabrikabgabepreises zurückgefordert werden. Die Aufforderung zur Rückerstattung soll ab dem Zeitpunkt des definitiven Therapiestopps erfolgen.“

- mit folgenden Auflagen:
 - Die Swedish Orphan Biovitrum AG vergütet die in den ersten 4 Wochen nach Therapiebeginn bezogenen Packungen (max. 8 Packungen ASPAVELI) auf Aufforderung desjenigen Krankenversicherers, bei dem die versicherte Person zum Zeitpunkt des Bezugs versichert war, zum aktuellen FAP vollständig zurück.
 - Die Zulassungsinhaberin erstattet dem Krankenversicherer, bei dem die versicherte Person zum Zeitpunkt des Bezugs versichert war, im Falle eines Therapieabbruchs, auf dessen erste Aufforderung hin die letzte bezogene Packung ASPAVELI (gilt ab 9. Ampulle) vollständig zu einem Betrag von Fr. 3'042.36 resp. Fr. 24'338.88 zurück. Werden die Rückforderungen nicht innerhalb von 6 Monaten durch den Krankenversicherer eingefordert, so hat die Zulassungsinhaberin den Krankenversicherer via einzige Bezugsquelle Mediservice auf den zustehenden Betrag aufmerksam zu machen.
 - Die Swedish Orphan Biovitrum AG verpflichtet sich, dem BAG jährlich per Stichtatum 31. Dezember bis Ende März des darauffolgenden Jahres und im Rahmen des Gesuchs um Neuaufnahme vor Ablauf der Befristung die Anzahl und Höhe der getätigten Rückerstattung pro Krankenversicherer (aufgeteilt in Rückerstattung bei Therapiebeginn und Rückerstattung bei Therapieabbruch), beglaubigt von ihrer externen Revisionsstelle, zu melden.
 - Dem BAG ist alle 12 Monate ein konsolidierter Bericht der Register-Daten zu ASPAVELI vorzulegen. Aus den europäischen Registerdaten sind die Schweizer Patienten separat zu analysieren und es sind unter anderem Angaben zur Anzahl Patienten und deren aktuelle Dosierung in der Schweiz zu machen.
 - Achtzehn Monate nach der Aufnahme in die SL ist die Wirtschaftlichkeit von ASPAVELI anhand von APV und TQV zu überprüfen. Hierzu ist dem BAG spätestens zwei Monate vor Ablauf der ersten achtzehn Monate des Befristungszeitraumes ein Neuaufnahmegesuch mit dem Formular Anhang 4 sowie die entsprechenden Länderbestätigungen einzureichen und Angaben zum TQV zu machen. Ohne Einreichung der Unterlagen resp. ohne Überprüfung der Wirtschaftlichkeit wird ASPAVELI per 31.12.2024 aus der SL gestrichen.
 - Dem BAG ist rechtzeitig vor Ablauf der Befristung ein vollständiges Neuaufnahmegesuch für die weitere Listung von ASPAVELI ab dem 01. Juli 2026 einzureichen. Im Rahmen dieses Neuaufnahmegesuches werden sämtliche Kriterien der Wirksamkeit, Zweckmassigkeit und Wirtschaftlichkeit erneut überprüft.

- Im Rahmen des Neuaufnahmegesuches sind die effektiven Patientenzahlen anzugeben, sowie folgende Angaben zu machen:
 - Anzahl Patienten mit höherem Dosisintervall
 - Anzahl Therapieabbrüche

5 Die Neuaufnahme ist befristet bis zum 30. Juni 2026.