

NUB Antrag 2021 / 2022

Pegcetacoplan

Haben Sie externe Hilfestellungen zum Ausfüllen der Formblätter in Anspruch genommen? Wenn ja, bitte geben Sie an, welche Hilfestellung Sie in Anspruch genommen haben?

Dieser Antrag wurde durch die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie e.V. vorformuliert.

1.1 Angefragte Untersuchungs- und Behandlungsmethode

Pegcetacoplan

1.2 Alternative Bezeichnung(en) der Methode

Empaveli®

1.3 Beruht die neue Untersuchungs- und Behandlungsmethode vollständig oder in Teilen auf dem Einsatz eines Medizinproduktes?

Nein

1.4 Wurde für diese angefragte Untersuchungs- und Behandlungsmethode von Ihrem Krankenhaus bereits vor dem 01.01.2021 eine Anfrage gemäß §6 Abs. 2 KHEntG an das InEK übermittelt?

nein

1.5 Beschreibung der neuen Methode

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).

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 Opsonisierung der Erythrozyten unterbunden. (Simon Tillaux et al. 2019, de Castro et al. 2020, Hillmen et al., 2021). Folglich wird die Komplementkaskade proximal gehemmt 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 Vorthherapie) 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

NUB-Musteranfrage Pegcetacoplan

[Arbeitskreis DRG und Gesundheitsökonomie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie e.V.](#)

www.dgho.de

Seite 1 von 5

Version DGHO NUB Antrag 22-120 Pegcetacoplan Stand 2021-10-06 final

NUB Antrag 2021 / 2022

Pegcetacoplan

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 verabreicht. Die zweimal wöchentliche Dosis sollte an Tag 1 und Tag 4 jeder Behandlungswoche verabreicht 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.

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

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.

1.6 Mit welchem OPS wird die Methode verschlüsselt?

[ankreuzen: Derzeit sind keine Prozedurencodes (OPS) verfügbar]

1.7 Anmerkungen zu den Prozeduren

NUB Antrag 2021 / 2022

Pegcetacoplan

2.1 Bei welchen Patienten wird die Methode angewandt (Indikation)?

Erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie, die nach einer mindestens 3-monatigen Behandlung mit C5 Inhibitoren weiterhin anämisch sind.
ICD-10 Schlüssel D59.5; D59.6

2.2 Welche bestehende Methode wird durch die neue Methode abgelöst oder ergänzt?

Therapie der PNH

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, der Gabe von Folsäure und Vitamin B12, die orale Eisenapplikation oder die Gabe von Antikoagulantien zur weiteren Symptombehandlung (DGHO 2019).

Unter Therapie mit C5-Inhibitoren erreichen nicht alle PNH-Patienten eine ausreichende Krankheitskontrolle: Durch die Zulassung der C5-Inhibitoren konnte zwar eine deutliche Therapieverbesserung gegenüber den supportiven Therapieoptionen erreicht werden, was insbesondere auf die verminderte Sterblichkeitsrate und die verringerte Thromboseeigung der Patienten unter Behandlung mit C5 Inhibitoren zurückzuführen ist, dennoch leidet ein großer Anteil der PNH Patienten 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. Hieraus ergibt sich ein hoher ungedeckter therapeutischer Bedarf für PNH Patienten, die trotz Therapie mit einem C5 Inhibitor weiterhin anämisch sind. Pegcetacoplan als C3-Inhibitor, der sowohl die intra- als auch die extravaskuläre Hämolyse hemmt, schließt diese Versorgungslücke.

Bei Patienten, die unter C5-Inhibitor weiterhin anämisch sind, wird Pegcetacoplan die Therapie mit Eculizumab oder Ravulizumab ablösen.

Referenzen

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

Hillmen, P., et al., Long-term safety and efficacy of sustained eculizumab treatment in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. Br J Haematol, 2013. 162(1): p. 62-73.

Peffault de Latour, R., et al., Assessing complement blockade in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria receiving eculizumab. Blood, 2015. 125(5): p. 775-83.

2.3 Ist die Methode vollständig oder in Teilen neu und warum handelt es sich um eine neue Untersuchungs- und Behandlungsmethode?

Die positive CHMP-Opinion und die Zulassung durch die European Commission werden bis Ende des Jahres erwartet. Pegcetacoplan ist ein neuartiger Wirkstoff, welcher derzeit als erster und einziger weltweit zugelassener C3 Inhibitor proximal die Komplementkaskade beeinflusst und somit gezielt zur Behandlung von Patienten, die unter C5-Inhibition weiterhin anämisch sind, eingesetzt werden kann.

2.4 Welche Auswirkungen hat die Methode auf die Verweildauer im Krankenhaus?

Zur Veränderung der Verweildauer im Krankenhaus können derzeit aufgrund fehlender Erfahrungen keine Aussagen gemacht werden.

3.1 Wann wurde diese Methode in Deutschland eingeführt?

Die Markteinführung ist nach Zulassung Ende 2021 geplant.

NUB Antrag 2021 / 2022

Pegcetacoplan

3.2 Bei Medikamenten: Wann wurde dieses Medikament zugelassen?

Die EMA Zulassung wird bis Ende 2021 erwartet.

3.3 Wann wurde bzw. wird die Methode in Ihrem Krankenhaus eingeführt?

[bitte ergänzen]

3.4 In wie vielen Kliniken wird diese Methode derzeit eingesetzt (Schätzung)?

Die Zulassung durch die EMA ist noch nicht erfolgt. Die Zahl der Kliniken ist daher derzeit noch nicht abschätzbar. Da es sich bei PNH um eine seltene Erkrankung handelt, kann davon ausgegangen werden, dass die Gabe von Pegcetacoplan fast ausschließlich in wenigen spezialisierten Zentren stattfinden wird.

3.5 Wie viele Patienten wurden in Ihrem Krankenhaus in 2020 oder in 2021 mit dieser Methode behandelt?

In 2020

[bitte ergänzen]

In 2021

[bitte ergänzen]

3.6 Wieviele Patienten planen Sie im Jahr 2022 mit dieser Methode zu behandeln?

[bitte ergänzen]

4.1 Entstehen durch die neue Methode Mehrkosten gegenüber dem bisher üblichen Verfahren? Wenn ja, wodurch? In welcher Höhe (möglichst aufgetrennt nach Personal- und Sachkosten)?

Sachkosten

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 (Eculizumab, Ravulizumab) sein werden.

Die Kosten pro Durchstechflasche belaufen sich bei Pegcetacoplan auf schätzungsweise 4.403,84 USD pro Durchstechfläschchen (DFL) (<https://www.bioworld.com/articles/507148-an-alternative-to-c5-inhibitors-apellis-pegcetacoplan-wins-fda-approval-in-pnh?v=preview>). Pegcetacoplan wird zweimal wöchentlich subkutan mit 1.080 mg appliziert werden. Dies führt zu wöchentlichen Kosten in Höhe von 8.807,68 USD. Dies entspricht basierend auf einem Umrechnungskurs von 0,85 USD pro Euro einem Betrag von 7.486,53 €.

Personalkosten zur Applikation von Pegcetacoplan

Durch die vorgesehene Selbstinfusion von Pegcetacoplan durch den Patienten ist nicht mit nennenswerten Personalkosten zu rechnen. Im stationären Bereich ist die Applikation durch ärztliches oder Pflegepersonal möglich. Die Transfusionsdauer beträgt 30 bis 60 min mit den entsprechend assoziierten Kosten.

4.2 Welche DRG(s) ist/sind am häufigsten von dieser Methode betroffen?

Q63B

Q61B

4.3 Warum ist diese Methode aus Ihrer Sicht derzeit im G-DRG-System nicht sachgerecht abgebildet?

Pegcetacoplan ist noch nicht verfügbar. Für das Datenjahr 2020 können daher aus den Kalkulationshäusern keine Kostendaten für den Einsatz vorliegen.

Eine sachgerechte Abbildung im G-DRG System 2022 war damit nicht möglich.

NUB Antrag 2021 / 2022

Pegcetacoplan

Die Fälle mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (Hauptdiagnose D59.5 bzw. D59.6) werden in die DRGs Q63B bzw. Q61B eingruppiert. Die durchschnittliche Liegedauer der Patienten in der Q63B mit der HD D59.5 betrug 6,7 Tage bzw. 5,1 Tage für Fälle mit der HD D59.6 in der DRG Q61B. Für beide Hauptdiagnosen betrug die mittlere Liegedauer 6,4 Tage (InEK DatenBrowser 2019/20). Es ist daher mit zwei Gaben á 1.080 mg Pegcetacoplan (zwei Gaben wöchentlich) während des stationären Aufenthaltes zu rechnen. Die kalkulierten Arzneimittelkosten der Q63B betragen insgesamt 370,43 € (4a und 4b) bzw. 169,10 € in der DRG Q61B (aG-DRG ReportBrowser 2021).

Die zusätzlichen Kosten von ca. 7.500 € pro Applikation können aber mit der/den o.g. Fallpauschale(n) allein nicht ausreichend abgebildet werden.

Aufgrund der hohen Kosten des Medikaments kommt es zu einer Unterfinanzierung in der/den betroffenen DRG. Medikamente in der gleichen Indikation (Eculizumab und Ravulizumab) sind als ZE bzw. NUB vergütet.