

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13

10587 Berlin

24. Juli 2022

**Stellungnahme zur
Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln für seltene Leiden gemäß § 35a SGB V**

Pegcetacoplan

**veröffentlicht am 1. Juli 2022
Vorgangsnummer 2022-04-01-D-770
IQWiG Bericht Nr. 1376**

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Pegcetacoplan (Aspaveli®)
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Studien
 4. 3. Endpunkte
 4. 3. 1. Mortalität
 4. 3. 2. Morbidität
 4. 3. 2. 1. Transfusionsfreiheit
 4. 3. 2. 2. Lebensqualität
 4. 3. 3. Laborparameter
 4. 3. 4. Nebenwirkungen
 4. 4. Bericht des G-BA
5. Ausmaß des Zusatznutzens
6. Literatur

1. Zusammenfassung

Dies ist das erste Verfahren zu Pegcetacoplan (Aspaveli®) und das zweite Verfahren zu einem neuen Arzneimittel für Patientinnen und Patienten (Pat.) mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH). Pegcetacoplan ist zugelassen für die Behandlung von erwachsenen Pat. mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die nach Behandlung mit einem C5-Inhibitor für mindestens 3 Monate nach wie vor anämisch sind. Pegcetacoplan hat einen Orphan-Drug-Status. Der Bericht wurde vom G-BA erstellt. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG	
Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
-	-	beträchtlich	Hinweis	-	-

Unsere Anmerkungen sind:

- 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.

2. Einleitung

Bei der paroxysmalen nächtlichen Hämoglobinurie (PNH) handelt es sich um eine seltene erworbene Erkrankung hämatopoetischer Stammzellen des Knochenmarks. 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 [1, 2]. Neben typischen Anämiesymptomen (z.B. Belastungs-Dyspnoe) leiden Pat. mit hämolytischer PNH vor allem unter Fatigue- und Hämolyse-assoziierten Symptomen wie Bauchschmerzen oder Schluckbeschwerden.

Die Prävalenz wird auf 16 Fälle/1 Million Einwohner und eine Inzidenz von ungefähr 1,3 Fällen/1 Million Einwohner (Daten aus Großbritannien/Frankreich) geschätzt. Für Prävalenz und Inzidenz der PNH in

Deutschland liegen keine verlässlichen epidemiologischen Daten vor. Aufgrund Ihrer klinischen Heterogenität ist davon auszugehen, dass sie „unterdiagnostiziert“ ist [3].

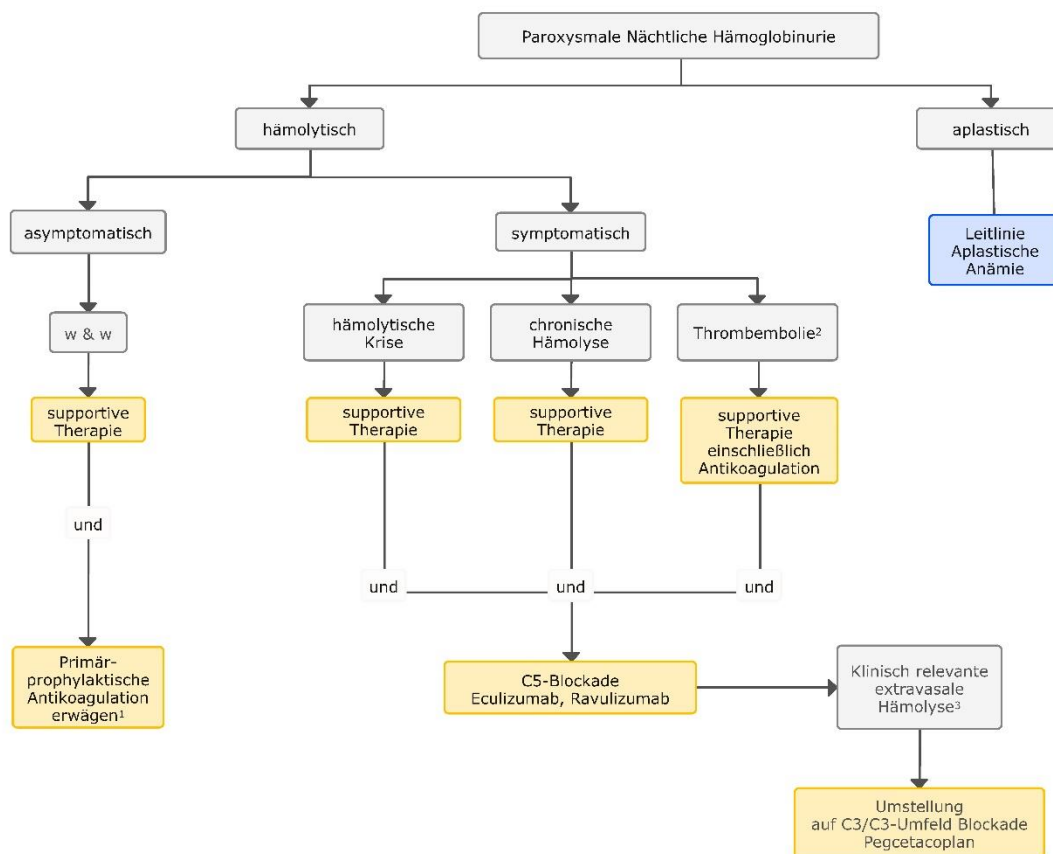
Grundlage der paroxysmalen nächtlichen Hämoglobinurie ist/sind eine/oder mehrere Mutation(en) im PIG-A-Gen in einer oder mehreren multipotenten hämatopoetischen Stammzelle(n) des Knochenmarks. Da die Mutation(en) erworben ist/sind, sind nicht alle Stammzellen des Knochenmarks betroffen, und es entsteht eine sogenannte Mosaiksituation. Die Folge der GPI-Defizienz auf einem signifikanten Anteil peripheren Blutzellen ist ein Fehlen von sogenannten komplementregulierenden Proteinen, insbesondere auf der Oberfläche von Erythrozyten. Wichtig zu nennen sind hier CD55, der sogenannte ‚Decay accelerating factor (DAF)‘, bzw. CD59, der ‚Membrane-Inhibitor of reactive lysis (MIRL)‘. Bei Komplementaktivierung sind die Erythrozyten somit, aufgrund des konstitutiven Fehlens von Transmembranverankerten Molekülen, sensibel gegenüber der terminalen Komplement-vermittelten Lyse durch den Membranangriffskomplex (MAC). Da nahezu alle PNH-spezifischen Symptome bei einem isolierten CD59-Defekt beschrieben sind, kommt hierbei dem CD59-Molekül eine entscheidende Rolle in der klinischen Symptomatik zu.

3. Stand des Wissens

Die Therapie erfolgt symptomorientiert. Bei asymptomatischen Pat. wird eine abwartende Haltung empfohlen, ggf. mit primärprophylaktischer Antikoagulation. Auch bei symptomatischen Pat. ohne relevante Hämolyse, respektive Anämie steht zunächst die symptomorientierte Therapie im Vordergrund. Sie umfasst die Substitution mit Erythrozytenkonzentraten, die Gabe von Folsäure und ggf. auch Vitamin B12, die orale Substitution von Eisen bei einem Mangel, die frühzeitige und konsequente Antibiotikatherapie bakterieller Infekte, sowie eine effektive Antikoagulation. Diese umfasst eine lebenslange Antikoagulation nach stattgehabter Thrombose bzw. die primärprophylaktische Antikoagulation und die Antikoagulation von PNH-Pat. in Risikosituationen. Oft entwickeln symptomatische Pat. allerdings im Verlauf rasch eine behandlungsbedürftige hämolytische PNH.

Eine effektive Therapiestrategie stellt die Inhibition des terminalen Komplementsystems dar. Standard bei symptomatischen Pat. ist die Gabe von Eculizumab [4] oder von Ravulizumab [5, 6]. Der aktuelle Therapiealgorithmus ist in Abbildung 1 dargestellt [1].

Abbildung 1: Therapiealgorithmus für die paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH) [1]



¹ Antikoagulation, siehe Text

² Venöse Thrombembolien bzw. Z. n. stattgehabter venöser Thromboembolie oder erhöhtes Risiko

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

Kriterien für das Ansprechen auf die Therapie mit einem C5-Inhibitor sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Mögliche Klassifikation des hämatologischen Ansprechens unter Anti-Komplement-Therapie bei PNH

Ansprechen	Transfusionsbedarf	Hämoglobin	LDH*	Retikulozyten
Vollständiges Ansprechen	Kein	≥12 g/dl	≤1,5x ULN	und ≤150/nl
Sehr gutes Ansprechen	Kein	≥12 g/dl	>1,5x ULN	oder >150/nl
Gutes Ansprechen	Kein	≥10 g/dl - <12 g/dl	A. ≤1,5x ULN B. >1,5x ULN	Ausschluss AA/BMF°
Partielles Ansprechen	Kein/gelegentlich (≤2 Eks alle 6 Monate)	≥8 g/dl - <10 g/dl	A. ≤1,5x ULN B. >1,5x ULN	Ausschluss AA/BMF°
Geringfügiges Ansprechen [^]	Kein/gelegentlich (≤2 Eks alle 6 Monate)	<8 g/dl	A. ≤1,5x ULN B. >1,5x ULN	Ausschluss AA/BMF°
	Regelmäßig (3-4 alle 6 Monate)	<10 g/dl		
	Reduktion um ≥50%	<10 g/dl		
Kein Ansprechen [^]	Regelmäßig (>6 alle 6 Monate)	<10 g/dl	A. ≤1,5x ULN B. >1,5x ULN	Ausschluss AA/BMF°

Legende:

ULN=Obergrenze des Normalbereichs, AA=Aplastische Anämie, BMF=Knochenmarkversagenssyndrom

*A. und B. sind Untergruppen ohne oder mit relevanter intravasaler Hämolyse

°Insbesondere bei Retikulozyten unter 60/nl wird eine Knochenmarkdiagnostik empfohlen

^Für Pat., die die Transfusion von EKs ablehnen gilt: Geringfügiges Ansprechen: Hämoglobin ≥ 6 g/dl – < 8 g/dl,

kein Ansprechen: Hämoglobin < 6 g/dl

Zur Beurteilung sollte von Hämoglobin, LDH und Retikulozyten der Medianwert über 6 Monate beurteilt werden

Unter der Blockade mit C5-Inhibitoren kommt es mit einem Anteil von bis 80% der Pat. zu einer fortbestehenden Anämie. Etwa ein Drittel der Pat. bedürfen unter C5-Inhibitor Therapie weiterhin Transfusionen [7]. Bei einigen dieser Pat. 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. Bei vielen dieser Pat. mit fortbestehender Anämie entwickelt sich unter C5-Inhibition jedoch eine klinisch relevante extravasale Hämolyse, gekennzeichnet durch eine Beladung von Erythrozyten mit C3-Fragmenten und dann positivem Coombs-Test für C3d.

In den zurückliegenden Jahren wurden einige Inhibitoren von C3 bzw. von positiven Regulatoren des C3-Amplifikationsweges entwickelt. Die augenblicklich am weitesten entwickelte Substanz ist Pegcetacoplan, ein direkter Inhibitor von C3 und C3b, welches zusammen mit dem Fragment Bb und Properdin die C5-Konvertase aus dem alternativen Komplement-Weg bildet. Daten sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

Tabelle 3: Daten randomisierter Studien zu Pegcetacoplan bei Pat. mit PNH

Studie	Patientinnen und Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	Erreichen Transfusionsfreiheit ²	Hb-Wert ³
PEGASUS [8]	Hb-Wert $< 10,5$ g/dl unter einer mindestens 3-monatigen stabilen Vortherapie mit Eculizumab	Eculizumab	Pegcetacoplan	80	15,4 vs 82,9 ⁴ p $< 0,0001$	8,58 vs 11,52

¹ N – Anzahl Pat.; ² Transfusion – Transfusionsfreiheit, in %; ³ Hb-Wert – medianer Hämoglobinwert in Woche 16; ⁴ **Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie;**

Vor Einleitung der Therapie mit Pegcetacoplan muss der Impfstatus der Pat. geprüft werden. Eine Impfung gegen kapselbildende Bakterien wie Meningokokken (tetravalenter Konjugatimpfstoff gegen die Bakterienstämme A, C, W und Y, und Impfstoff gegen Stamm B) als auch gegen Pneumokokken (Konjugatimpfstoff PCV-13 gefolgt im Abstand von 6 bis 12 Wochen mit Polysaccharid-Impfstoff PPSV-23; z.B. als Prevenar-13 und Pneumovax) und Haemophilus influenzae Typ b (Hib) ist vor Umstellung obligat.

Ist die Indikation für die Umstellung der Therapie von einem C5-Inhibitor auf Pegcetacoplan gegeben, erfolgt die Therapieeinleitung als sogenannte vierwöchentliche Run-in-Phase.

Im Mai 2021 erhielt Pegcetacoplan die Zulassung der FDA, im Dezember 2021 die Zulassung in der EU.

4. Dossier und Bewertung von Pegcetacoplan

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Aufgrund des Orphan-Drug-Status wurde keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Auch bei persistierender Anämie bedingt durch extravasale Hämolyse wurde die Therapie mit dem C5-Inhibitor (Ravulizumab, Eculizumab) in Ermangelung therapeutischer Alternativen in der Regel fortgeführt.

4. 2. Studien

Basis der Nutzenbewertung sind die Daten der internationalen, multizentrischen, randomisierten Phase-III-Studie PEGASUS. Deutsche Zentren waren an den Studien beteiligt. Die Studie umfasste

- Screening über 8 Wochen
- Run-in-Phase über 4 Wochen mit Kombination von Eculizumab plus Pegcetacoplan
- Randomisierte Phase über 16 Wochen (Eculizumab intravenös vs Pegcetacoplan subkutan)
- Open-Label-Phase über 32 Wochen.

Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach

- Anzahl von Transfusionen in den letzten 12 Monaten (<4 vs ≥ 4)
- Thrombozytenzahl ($<100.000/\text{mm}^3$ vs $\geq 100.000/\text{mm}^3$)

Datenschnitte erfolgten zum 24. Februar 2020, zum 23. September und zum 6. November 2020.

Die Ergebnisse wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [8].

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Mortalität

Mortalität war kein Endpunkt von PEGASUS. Im Dossier werden Todesfälle nur im Kapitel „Sicherheit“ aufgeführt. Hier wird ausgeführt, dass keine unerwünschten Ereignisse auftraten, die zum Tod führten.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Transfusionsfreiheit

Charakteristische Symptomatik einer PNH ist die chronische hämolytische Anämie. Die Symptome der Anämie wie Schwäche, Tachykardie, Kreislaufstörungen und Belastungsdyspnoe können durch die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten gelindert werden. Klinisch relevante Fatigue liegt bei vielen PNH-Pat. auch Hb-unabhängig unter C5-Inhibition vor.

Die Vermeidung von Transfusionen war einer der sekundären Endpunkte der Zulassungsstudie. Über die 16-wöchige Randomisationsphase zeigte sich bei 35/41 Pat. (85.4%) in der Pegcetacoplangruppe Transfusionsfreiheit im Vergleich zu lediglich 6/39 (15.4%) in der Eculizumabgruppe, diese Ergebnisse waren letztlich unabhängig von der Transfusionsfrequenz-Stratifizierung und damit klinisch eindeutig relevant auch wenn es sich in der Analyse um einen Zeitraum von 16 Wochen handelt, da die mediane Dauer bis zur letzten Transfusion bei Einschluss bei lediglich 39 Tagen lag.

4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

Daten zur Patienten-berichteten Symptomatik wurden mittels der validierten Fragebögen EORTC QLQ-C30, FACIT Fatigue-Skala und LASA (Linear Analogue Self-Assessment) erhoben. Hier zeigten sich im EORTC QLQ-C30 signifikante Unterschiede zugunsten von Pegcetacoplan beim allgemeinen Gesundheitszustand, bei der physischen Funktion und bei der Rollenfunktion. Mittels LASA zeigten sich signifikante Vorteile zugunsten von Pegcetacoplan beim Aktivitätslevel und bei der generellen Lebensqualität. Sowohl im EORTC- als auch im FACIT-Fragebogen war Fatigue deutlich gelindert.

4. 3. 3. Laborparameter

Primärer Endpunkt von PEGASUS war der Hämoglobingehalt. Hier zeigte sich unter Pegcetacoplan ein Anstieg des medianen Hb-Gehaltes nach 16 Monaten von 8,58 auf 11,52 g/dl und damit ein klinisch absolut relevanter Unterschied, der sich ebenfalls in der parallel verlaufenden Besserung der Fatigue und dem Retikulozytenabfall spiegelt. Hier sei noch einmal darauf hingewiesen, dass die in der PEGASUS-Studie eingeschlossene Patientengruppe trotz bei bis zu einem Viertel erhöhter Eculizumabdosierung und regelmäßiger Transfusion von Erythrozytenkonzentraten keinen Hb-Wert über 10.5 g/dl erreicht hat.

Weitere Veränderungen der Laborparameter als sekundäre Endpunkte waren Veränderungen der Retikulozytenzahl, und Veränderungen des LDH-Wertes.

4. 3. 4. Nebenwirkungen

Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse betrug 17% im Pegcetacoplan- und 15% im Eculizumab-Arm. Häufigste unerwünschte Ereignisse unter Pegcetacoplan waren Reaktionen an der Einstichstelle (37 vs 3%). Durchbruchhämolysen (10 vs 23%), Kopfschmerzen (7 vs 23%) und Fatigue (5 vs 15%) traten häufiger unter Eculizumab auf. Nebenwirkungen führten nicht zum Therapieabbruch.

4. 4. Bericht des G-BA

Im Bericht wird für relevante Endpunkte ein Verzerrungspotenzial in der randomisierten Studienphase aufgrund des Studiendesigns gesehen. Der Bericht des G-BA enthält keinen Vorschlag zur Festlegung des Zusatznutzens.

5. Ausmaß des Zusatznutzens

Die Einführung der C5-Inhibitoren hat den Krankheitsverlauf von Pat. mit PNH grundlegend geändert. Der Transfusionsbedarf wird gesenkt und weitere Komplikationen insbesondere Thrombosen werden verhindert. Im historischen Vergleich ist die Lebensdauer deutlich verlängert bzw. normalisiert.

Dennoch haben fast 80% der Pat. eine fortbestehende Anämie unter C5-Inhibition; zudem berichten zahlreiche Pat. auch unter suffizienter C5-Inhibition von fortbestehender ausgeprägter Fatigue. Eine wesentliche Ursache für die anhaltende Anämie ist die unter C5-Inhibition (Hemmung der terminalen Komplementstrecke) neu auftretende extravasale Hämolyse (EVH), die bisher therapeutisch nicht angegangen werden konnte. Daher besteht für PNH-Pat. mit EVH unter terminaler Komplementinhibition ein großer "unmet medical need".

Pegcetacoplan ist ein direkter Inhibitor von C3 und C3b. In der randomisierten Phase-III-Studie PEGASUS wurde Pegcetacoplan gegenüber einer Fortsetzung der Therapie mit Eculizumab verglichen. Pegcetacoplan führte klinisch zu einer Reduktion des Transfusionsbedarfs und zu einer Verbesserung von Parametern der Lebensqualität. Bei den Laborparametern zeigten sich ein Anstieg des Hämoglobingehaltes und ein Abfall der Retikulozyten, während der LDH-Wert sich nicht signifikant unterschied (da sich die EVH nicht primär in einer LDH Erhöhung manifestiert, ist durch eine Verbesserung des EVH-Anteil auch kein relevanter LDH Abfall zu erwarten. Bei der Nutzenbewertung sind folgende Punkte zu diskutieren:

Studiendesign

Das Studiendesign mit einer gemeinsamen Run-in-Phase und Gabe von Eculizumab und Pegcetacoplan über 4 Wochen vor Randomisation entspricht einer Vereinbarung mit den Zulassungsbehörden. Das kann zu einem sog. Carry-over-Effekt in den ersten Wochen der Randomisierungsphase geführt

haben, minimiert aber nicht den beeindruckenden, nachhaltigen und klinisch relevanten Effekt von Pegcetacoplan, auch über die Randomisierungsphase hinaus. Wichtig ist, dass im Rahmen der PEGASUS-Studie vornehmlich Pat. behandelt wurden, die unter Eculizumab ein suboptimales -in der Regel partielles oder schlechteres- Ansprechen zeigten. Aus diesem Grund war bei etwa einem Viertel der Pat. bereits zu Studieneinschluss die Dosierung von Eculizumab erhöht worden (im Pegcetacoplan-Arm erhielten 29.3 % der Pat. 1200 mg, 4.9% sogar 1500 mg alle 2 Wochen) oder das Dosis-Intervall war verkürzt worden (im Pegcetacoplan-Arm erhielten 2.4% der Pat. Eculizumab alle 11 Tage), so dass insgesamt nur 63,4% der Pat. im Pegcetacoplan-Arm (76.9 % im Eculizumab-Arm) die klassische Dosis von 900 mg Eculizumab alle 14 Tage erhielten. Aufgrund der Dauer der Behandlung vor Studieneinschluss von mehreren Jahren (1618 Tage im Pegcetacoplan-Arm, 1254 Tage im Eculizumab-Arm) kann davon ausgegangen werden, dass es sich bei dieser Patientengruppe um die typischen PNH-Pat. mit „unmet medical need“ und ausgeprägtem EVH-Anteil handelt, für die keine alternative Therapieform (abgesehen von EK-Transfusionen) existiert. Dies spiegelt sich auch in der medianen Anzahl von Transfusionen in den letzten 12 Monaten vor Studieneinschluss (6,1 bzw. 6.9) wider.

Das Kriterium des Transfusionsbedarfs wurde am Therapiestandard des jeweiligen Zentrums orientiert. Dieser Parameter ist angemessen, da Transfusionsbedarf sich nicht ausschließlich nach dem gemessenen, sondern auch nach der klinischen Symptomatik (z.B. Herz- oder Atemfrequenz) und dem gefühlten Hb-Gehalt der oft sehr versierten Pat. richtet. Das subjektive Befinden beinhaltet das Risiko eines Verzerrungspotenzial in einer offenen Studie, erklärt aber nicht den ausgeprägten Effekt zugunsten von Pegcetacoplan in der PEGASUS-Studie. Die kürzlich auf der Jahrestagung der EHA in Wien präsentierten Daten zeigen auch in der erweiterten Beobachtungszeit, dass 73% der Pat. mit Pegcetacoplan transfusionsfrei bleiben. Bei den Pat. im Eculizumab-Arm sind dies im Vergleich schon in Woche 16 nur 15%.

Auch hinsichtlich der Lebensqualität wurde der Carry-over-Effekt seitens der GBA-Stellungnahme herausgestellt. Hier ist allerdings zu sagen, dass der Vergleichspunkt Woche 16 nicht nach, sondern vor der gemeinsamen Run-in-Phase liegt. Daher ist als Verzerrungsfaktor nur noch das jeweils andere Medikament der gemeinsamen Run-in-Phase zu benennen, welches in die 16-Wochen Zeit hineinspielt. Aller Erfahrung nach sind aber beide Medikamente in dieser Zeitspanne komplett abgebaut und das Potenzial zur Interferenz nicht mehr vorliegend. Eine Lebensqualitätsgröße, die unter Pegcetacoplan nahezu den Wert der deutschen Normalbevölkerung widerspiegelt, ist bei dieser hämolytischen Erkrankung ein beträchtlicher Zugewinn.

Endpunkte

Entscheidende Endpunkte für die Pat. sind das Ansprechen auf die Therapie, die Reduktion der Transfusionsfrequenz mit Begrenzung des Risikos einer sekundären Hämochromatose, die Verbesserung der Lebensqualität bei tolerablen Nebenwirkungen.

Das Kriterium des Transfusionsbedarfs wurde am Therapiestandard des jeweiligen Zentrums orientiert. Dieser Parameter ist angemessen, da Transfusionsbedarf sich nicht ausschließlich nach dem gemessenen, sondern auch nach der klinischen Symptomatik (z.B. Herz- oder Atemfrequenz) und der mit der verbundenen Anämie assoziierten Symptomlast der sehr versierten Pat. richtet. Das subjektive Befinden beinhaltet das Risiko eines Verzerrungspotenzial in einer offenen Studie, erklärt aber nicht den klinisch als nahezu dramatisch zu bezeichnenden Effekt zugunsten von Pegcetacoplan in der PEGASUS-Studie. Die kürzlich auf der Jahrestagung der EHA in Wien präsentierten Daten zeigen auch in der erweiterten Beobachtungszeit, dass 73% der Pat. mit Pegcetacoplan transfusionsfrei bleiben. Bei den Pat. im Eculizumab-Arm sind dies im Vergleich nur 15%.

Wirksamkeit

Pegcetacoplan ist wirksam bei Pat. mit persistierender Anämie, einem Hämoglobinwert <10,5 g/dl und signifikanter Retikulozytose als Zeichen einer extravasalen Hämolyse und insuffizientem Ansprechen

unter Eculizumab-Therapie. Pegcetacoplan reduziert den Transfusionsbedarf klinisch relevant und verbessert die Lebensqualität.

Im Analogieschluss ist es wahrscheinlich, dass die Daten auch auf eine durch extravasale Hämolyse bedingte persistierende Anämie unter einer Ravulizumab-Therapie übertragbar sind. Ravulizumab war in der Zulassungsstudie Eculizumab nicht unterlegen. Die Raten der Transfusionsfreiheit lagen in den Ravulizumab-Zulassungsstudien ALXN1210-PNH-301 mit **73,6** vs **66,1**% um 7,5%, in ALXN1210-PNH-302 mit **87,6** vs **82,7**% um 4,9% höher als Eculizumab. Die Zahl der Durchbruchhämolyse am Ende des Therapieintervalls war geringer. Die Unterschiede sind statistisch nicht signifikant.

Da der Angriffspunkt innerhalb der Komplementkaskade von Ravulizumab und Eculizumab identisch ist, ist -bedingt durch eine sich entwickelnde EVH- auch unter Ravulizumab von einer signifikanten Anzahl weiterhin transfusionsbedürftiger Pat. auszugehen. Der Vorteil in Bezug auf die Lebensqualität liegt für die Pat. unter Ravulizumab in einer Verlängerung der Therapieintervalle von 2 auf 8 Wochen.

Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv umfasste nur 80 Pat. Das ist durch die Seltenheit der Erkrankung bedingt. Zudem wurde innerhalb der Gruppe der Pat. mit dieser sehr seltenen Erkrankung für die PEGASUS Studie eine spezifische Untergruppe der suboptimal auf C5-Inhibition ansprechenden Pat. eingeschlossen, was die Zahl möglicher Pat. noch weiter reduziert. Durch die kleine Zahl der Pat. ist die Verteilung auf die beiden Studienarme nicht in allen Parametern ausgeglichen, die Unterschiede sind aber nicht signifikant oder klinisch relevant.

Pegcetacoplan ist somit der neue Therapiestandard bei Pat., die unter einer C5-Blockade für mindestens drei Monate eine symptomatische Anämie aufweisen, die auf dem Boden einer extravasalen Hämolyse entstanden ist.

6. Literatur

1. Schubert J et al.: Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie, Onkopedia, März 2022. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/paroxysmale-naechtlische-haemoglobinurie-pnh/@@guide-line/html/index.html>
2. Späth-Schwalbe E, Schrezenmeier H, Heimpel SH: [Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Clinical experiences with 40 patients at one center over 25 years]. Dtsch Med Wochenschr 120:1027-1033, 1995. [PMID: 7628314](#)
3. Hillmen P, Lewis SM, Bessler M et al.: Natural history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. N Engl J Med 333:1253-1258, 1995. [PMID: 7566002](#)
4. Hillmen P, Hall C, Marsh JC et al.: Effect of eculizumab on hemolysis and transfusion requirements in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. N Engl J Med 350:552-559, 2004. [PMID: 14762182](#)
5. Röth A, Rottinghaus ST, Hill A et al.: Ravulizumab (ALXN1210) in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: results of 2 phase 1b/2 studies. Blood Adv 2:2176-2185, 2018. DOI: [10.1182/bloodadvances.2018020644](#)
6. Kulasekararaj AG, Hill A, Rottinghaus ST et al.: Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in C5-inhibitor-experienced adult patients with PNH: the 302 study. Blood 133:540-549, 2019. DOI: [10.1182/blood-2018-09-876805](#)
7. Risitano AM, Marotta S, Ricci P, et al.: Anti-complement Treatment for Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Time for Proximal Complement Inhibition? A Position Paper From the SAAWP of the EBMT. Front Immunol 10:1157, 2019. [DOI:10.3389/fimmu.2019.01157](#)

8. Hillmen P, Szer J, Weitz I, et al.: Pegcetacoplan versus Eculizumab in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. N Engl J Med 384:1028-1037, 2021. [DOI:10.1056/NEJMoa2029073](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2029073)

Stellungnehmer

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann zusammen mit Dr. Britta Höchsmann (Universitätsklinik Ulm, Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immunogenetik, Ulm), Dr. Jens Panse (Universitätsklinikum RWTH Aachen, Medizinische Klinik IV, Aachen), Prof. Dr. Alexander Röth (Universitätsklinikum Essen, Klinik für Hämatologie, Westdeutsches Tumorzentrum, Essen) und Prof. Dr. Jörg Schubert (Elblandklinikum Riesa, Innere Medizin II, Riesa) erarbeitet.