

Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über
eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V)

Crovalimab (Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie, ≥ 12
Jahre, ≥ 40 kg)

Vom 6. März 2025

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage.....	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	3
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Crovalimab (Piasky) gemäß Fachinformation	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie	3
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	8
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung	15
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	16
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	17
2.4	Therapiekosten	17
2.5	Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können	23
3.	Bürokratiekostenermittlung	27
4.	Verfahrensablauf	27

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen aller erstattungsfähigen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens ist gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Crovalimab am 15. Oktober 2024 gewesen. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 13. September 2024 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 16. Dezember 2024 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Crovalimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der

hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragene Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Crovalimab nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Crovalimab (Piasky) gemäß Fachinformation

Piasky als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab 12 Jahren mit einem Gewicht von mindestens 40 kg mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH):

- Bei Patienten mit Hämolyse mit klinischen Symptomen, die auf eine hohe Krankheitsaktivität hinweisen.
- Bei Patienten, die nach mindestens 6 Monaten Behandlung mit einem Inhibitor der Komplementkomponente 5 (C5) klinisch stabil sind.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 06.03.2025):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

- a) Erwachsene und pädiatrische Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von ≥ 40 kg mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH) mit einer hohen Krankheitsaktivität, gekennzeichnet durch klinische Symptome einer Hämolyse

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Eculizumab oder Ravulizumab

- b) Erwachsene und pädiatrische Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von ≥ 40 kg mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die einen C5- Inhibitor seit ≥ 6 Monaten erhalten und klinisch stabil sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Eculizumab oder Ravulizumab

¹ Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Absatz 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

- zu 1. Neben Crovalimab stehen bezogen auf den Zulassungsstatus zur Behandlung der PNH die Wirkstoffe Eculizumab, Ravulizumab, Pegcetacoplan, Danicopan und Iptacopan zur Verfügung.
- zu 2. Es wird davon ausgegangen, dass eine allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie mit Crovalimab nicht angezeigt ist. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt dementsprechend als zweckmäßige Vergleichstherapie für Crovalimab nicht in Betracht.
- zu 3. Für das vorliegende Anwendungsgebiet liegen folgende Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vor:
- Iptacopan: Beschluss vom 19. Dezember 2024
 - Danicopan: Beschluss vom 22. November 2024
 - Pegcetacoplan: Beschlüsse vom 15. September 2022 und 22. November 2024
 - Ravulizumab: Beschlüsse vom 6. Februar 2020 und 18. März 2022
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt. Es liegt eine gemeinsame schriftliche Äußerung der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) und der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH) vor.

Unter den unter Ziffer 1. aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte, nachfolgend benannte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.

Die Evidenz im vorliegenden Anwendungsgebiet ist sehr limitiert. Es konnte nur ein systematischer Review von Zhou et al (2021) identifiziert werden, welcher den therapeutischen Stellenwert von Eculizumab bei der Behandlung der PNH diskutiert. Die Autoren schlussfolgern, dass Eculizumab die Transfusionsrate senken kann, jedoch weitere Studien bezüglich der Sicherheit notwendig sind. Cochrane Reviews oder relevante Leitlinien konnten nicht identifiziert werden.

Aus dem Anwendungsgebiet von Crovalimab ergeben sich zwei distinkte Therapiesituationen mit jeweils unterschiedlichem Therapieziel: Einerseits die Behandlung der hohen Krankheitsaktivität, gekennzeichnet durch klinische Symptome einer Hämolyse, andererseits das Aufrechterhalten eines klinisch stabilen

Zustandes, der unter einer Vortherapie mit einem C5-Inhibitor erreicht wurde. Der G-BA sieht es als sachgerecht an, die Patientinnen und Patienten in Abhängigkeit vom Therapieziel in zwei Patientengruppen zu unterteilen.

- a) Erwachsene und pädiatrische Patientinnen und Patienten ab einem Körpergewicht von 40 kg mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH) mit einer hohen Krankheitsaktivität, gekennzeichnet durch klinische Symptome einer Hämolyse

Für die Patientengruppe a) wird davon ausgegangen, dass vom vorliegenden Anwendungsgebiet nur behandlungsbedürftige Patientinnen und Patienten mit PNH und klinischen Symptomen einer Hämolyse umfasst sind. Patientinnen und Patienten mit begleitend auftretendem Knochenmarkversagen – auch im Rahmen einer aplastischen Anämie – werden hier nicht weiter betrachtet.

Für die Behandlung von Kindern und Erwachsenen mit PNH stehen die gegen die Komplement-Komponente C5 gerichteten, terminalen Komplement-Inhibitoren Eculizumab und Ravulizumab zur Verfügung. Zudem sind für Erwachsene mit PNH, die eine hämolytische Anämie aufweisen, die proximalen Komplement-Inhibitoren Pegcetacoplan und Iptacopan sowie Danicopan als Zusatztherapie zu Ravulizumab oder Eculizumab zugelassen.

Die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften benennen in ihrer schriftlichen Stellungnahme zur vorliegenden Nutzenbewertung neben den C5-Komplement-Inhibitoren Ravulizumab und Eculizumab auch die proximalen Komplementinhibitoren Pegcetacoplan und Iptacopan als Therapiestandard bei nicht vorbehandelten Patientinnen und Patienten mit PNH.

Bezüglich Ravulizumab zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit PNH hat der G-BA mit Beschluss vom 6. Februar 2020 keinen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab festgestellt, da weder positive noch negative Effekte vorlagen. Für pädiatrische Patientinnen und Patienten wurde mit Beschluss vom 18. März 2022 kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab festgestellt, weil keine bewertbaren Daten vorgelegt wurden.

In Bezug auf Patientinnen und Patienten, die trotz Behandlung mit einem C5-Inhibitor weiterhin symptomatisch sind, stellt die Fortführung einer unzureichenden Therapie bei bestehenden Optimierungsmöglichkeiten nicht die zweckmäßige Vergleichstherapie dar. Es wird davon ausgegangen, dass bei der Behandlung mit Eculizumab oder Ravulizumab bei Bedarf mögliche Dosisanpassungen in Form einer Anpassung des Dosisintervalls ausgeschöpft werden.

Hinsichtlich der proximalen Komplementinhibitoren Pegcetacoplan und Iptacopan führen die klinischen Sachverständigen in der mündlichen Anhörung aus, dass es aufgrund der geringeren klinischen Erfahrungen mit dieser Substanzklasse in der Versorgung üblich sei, in der Erstlinientherapie zunächst einen terminalen Komplementinhibitor einzusetzen und beim Vorliegen signifikanter extravasaler Hämolyse auf einen proximalen Inhibitor zu wechseln.

Entsprechend den Äußerungen der Sachverständigen in der mündlichen Anhörung ist bei einer signifikanten extravasalen Hämolyse der Wechsel von terminaler auf proximale Komplementinhibition geboten. Daher wird davon ausgegangen, dass eine weitere ausschließlich terminale Komplementinhibition mit C5-Inhibitoren in dieser Therapiesituation in der Regel nicht angezeigt ist.

Entsprechend stellen die proximalen Komplementinhibitoren Pegcetacoplan und Iptacopan keine zweckmäßige Vergleichstherapie für C5-Inhibitoren dar.

Der proximale Komplementinhibitor Danicopan ist als Zusatztherapie zu Ravulizumab oder Eculizumab für Erwachsene mit PNH, die eine residuale hämolytische Anämie haben, zugelassen.

In diesem Anwendungsgebiet hat der G-BA für Danicopan mit Beschluss vom 22. November 2024 einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zuließ.

Danicopan wird von den wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften weder in ihrer schriftlichen Stellungnahme, noch im Rahmen der mündlichen Anhörung als relevante Therapieoption im vorliegenden Anwendungsgebiet erwähnt. Es handelt sich um eine noch recht neue Behandlungsoption im vorliegenden Anwendungsgebiet. Der Wirkstoff wurde erst vor kurzem zugelassen (Zulassung am 19.04.2024). Auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse wird Danicopan für den vorliegenden Beschluss nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Zusammenfassend werden die proximalen Komplementinhibitoren Pegcetacoplan, Danicopan und Iptacopan für den vorliegenden Beschluss nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie für C5-Inhibitoren bestimmt.

b) Erwachsene und pädiatrische Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von ≥ 40 kg mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die einen C5-Inhibitor seit ≥ 6 Monaten erhalten und klinisch stabil sind

Hinsichtlich der Patientinnen und Patienten, die unter der Behandlung mit einem C5-Inhibitor klinisch stabil sind, führen die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften aus, dass in Analogie zur Behandlung der symptomatischen Patientinnen und Patienten mit PNH und hoher Krankheitsaktivität der Therapiestandard bezogen auf das Aufrechterhalten eines klinisch stabilen Zustandes die Behandlung mit einem C5-Komplement-Inhibitor (Eculizumab oder Ravulizumab) ist. Bei einem stabilen Verlauf unter der Therapie mit einem C5-Komplement-Inhibitor wird die Therapie langfristig fortgeführt.

In der Gesamtschau bestimmt der G-BA sowohl für erwachsene und pädiatrische Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht ≥ 40 kg mit einer hohen Krankheitsaktivität, gekennzeichnet durch klinische Symptome einer Hämolyse (Patientengruppe a) als auch für diejenigen, die einen C5-Inhibitor seit ≥ 6 Monaten erhalten und klinisch stabil sind (Patientengruppe b), Eculizumab oder Ravulizumab als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapien.

Für beide Patientengruppen ist gemäß der schriftlichen Äußerung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften neben der C5-Inhibition eine optimale supportive Behandlung ein fester Bestandteil der PNH-Therapie.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Crovalimab wie folgt bewertet:

- a) Erwachsene und pädiatrische Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von ≥ 40 kg mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH) mit einer hohen Krankheitsaktivität, gekennzeichnet durch klinische Symptome einer Hämolyse

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für den Nachweis des Zusatznutzens in der Patientengruppe a) hat der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der offenen, randomisiert kontrollierten Nichtunterlegenheitsstudie COMMODORE 2 zum Vergleich von Crovalimab mit Eculizumab vorgelegt.

In die Studie COMMODORE 2 wurden Patientinnen und Patienten mit PNH eingeschlossen, die noch nie mit einem Komplementinhibitor behandelt wurden und bei denen innerhalb von 3 Monaten vor dem Screening mindestens ein PNH-assoziiertes Symptom sowie ein Laktatdehydrogenase (LDH) -Wert von ≥ 2 -mal der oberen Grenze des Normbereichs (ULN) vorlag.

Vom vorliegenden Anwendungsgebiet sind jedoch auch Patientinnen und Patienten umfasst, die trotz Vorbehandlung eine hohe Krankheitsaktivität aufweisen. Für diese Therapiesituation liegen aus der Studie COMMODORE 2 keine Daten vor.

Erwachsene Patientinnen und Patienten wurden im Verhältnis 2:1 einer Behandlung mit Crovalimab (N = 135) oder Eculizumab (N = 69) zufällig zugeteilt. Die Dauer der randomisierten Studienphase betrug 24 Wochen. Zudem umfasste die Studie einen nicht randomisierten Studienarm, in den Patientinnen und Patienten im Alter von < 18 Jahren eingeschlossen und mit Crovalimab behandelt wurden (N = 6). Für pädiatrische Patientinnen und Patienten liegen somit keine für die Nutzenbewertung relevanten vergleichenden Daten vor.

In beiden Studienarmen der Studie COMMODORE 2 wurden die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten in vergleichbarem Umfang gemäß lokaler Versorgungsstandards supportiv behandelt.

Die co-primären Endpunkte der Studie COMMODORE 2 waren Transfusionsvermeidung und Hämolysekontrolle. Als sekundäre Endpunkte wurden Endpunkte zur Morbidität sowie unerwünschte Ereignisse (UE) erhoben.

Die seit Oktober 2020 laufende Studie COMMODORE 2 wurde in 67 Zentren in Südamerika, Asien und Europa durchgeführt. Für die Nutzenbewertung wurde der präspezifizierte primäre Datenschnitt vom 16.11.2022 herangezogen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Das Gesamtüberleben wurde in der Studie COMMODORE 2 nicht als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben basieren auf den Angaben zu tödlich verlaufenden UE. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Morbidität

Transfusionsfreiheit

Der Endpunkt Transfusionsfreiheit war in der Studie COMMODORE 2 definiert als der Anteil der Patientinnen und Patienten, die von Studienbeginn bis Woche 25 keine Transfusion mit Erythrozytenkonzentrat erhalten haben und die gemäß der im Protokoll spezifizierten Richtlinien keine Transfusion benötigt haben. Eine Transfusion mit Erythrozytenkonzentrat wurde verabreicht bei

- einem Hb-Wert von ≤ 9 g/dl mit Symptomen oder Anzeichen von ausreichendem Schweregrad, um nach Ermessen des Prüfarztes oder der Prüfarztin eine Transfusion zu rechtfertigen,
- einem Hb-Wert ≤ 7 g/dl unabhängig von klinischen Anzeichen oder Symptomen.

Viele Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet benötigen regelmäßig Transfusionen. Eine langfristige bzw. nachhaltige Vermeidung von Transfusionen (Transfusionsfreiheit bzw. langfristige Transfusionsvermeidung) unter Einhaltung eines definierten Mindestwertes an Hämoglobin stellt im vorliegenden Anwendungsgebiet ein relevantes Therapieziel dar, mit dem eine Kontrolle der Anämie und von anämiebedingten Symptomen bei gleichzeitigem Verzicht auf Transfusionen erreicht wird.

Eine Transfusionsfreiheit von Studienbeginn bis Woche 25 wird im vorliegenden Anwendungsgebiet als eine langfristige Vermeidung von Transfusionen angesehen und stellt einen patientenrelevanten Endpunkt dar. Für den Endpunkt Transfusionsfreiheit zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Schwere unerwünschte vaskuläre Ereignisse (Major Adverse Vascular Event, MAVE)

Schwere unerwünschte vaskuläre Ereignisse waren in der Studie COMMODORE 2 als folgende Ereignisse definiert: Thrombophlebitis / tiefe Venenthrombose, Lungenembolie, Myokardinfarkt, transitorische ischämische Attacke (TIA), instabile Angina Pectoris, Nierenvenenthrombose, akuter peripherer Gefäßverschluss, mesenteriale / viszerale Venenthrombose oder -infarkt, mesenteriale / viszerale arterielle Thrombose oder Infarkt, Lebervenen- / Pfortaderthrombose (Budd-Chiari-Syndrom), zerebraler Arterienverschluss / Schlaganfall, zerebraler Venenverschluss, Nierenarterienthrombose, Gangrän (nicht traumatisch, nicht diabetisch), Amputation (nicht traumatisch, nicht diabetisch), dermale Thrombose und andere.

Für den Endpunkt MAVE zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Durchbruchhämolyse

Der Endpunkt Durchbruchhämolyse war in der Studie COMMODORE 2 definiert als das Auftreten von mindestens einem neuen oder sich verschlechternden Symptom oder Anzeichen einer intravaskulären Hämolyse, wie Fatigue, Hämoglobinurie, Abdominalschmerz, Dyspnoe, Anämie (definiert als Hämoglobin < 10 g/dl), MAVE, Dysphagie oder erektile Dysfunktion, bei gleichzeitigem Vorliegen eines erhöhten LDH-Wertes $\geq 2 \times$ ULN (nach vorheriger Abnahme auf $\leq 1,5 \times$ ULN durch die Behandlung).

Der Endpunkt Durchbruchhämolyse kann in geeigneter Operationalisierung, welche neben einer Erhöhung des LDH-Wertes auch das Auftreten von spürbaren Symptomen einer Hämolyse umfassen sollte, einen patientenrelevanten Endpunkt im vorliegenden Anwendungsgebiet darstellen.

In der vorgelegten Operationalisierung wird jedoch auch das Auftreten einer Anämie, definiert als ein Hämoglobinwert unter 10 g/dl, bei gleichzeitiger Erhöhung des LDH-Wertes als Ereignis im Endpunkt Durchbruchhämolyse gewertet. Ein ausschließlich auf Laborparametern (Hämoglobin- und LDH-Wert) basierender, asymptomatischer Befund wird als nicht unmittelbar patientenrelevant bewertet. Der Endpunkt Durchbruchhämolyse wird daher in der vorgelegten Operationalisierung nicht als patientenrelevant angesehen, weshalb die vorliegenden Daten als nicht geeignet beurteilt werden, um Aussagen zu patientenrelevanten Effekten ableiten zu können.

Fatigue (FACIT-Fatigue)

Der Endpunkt Fatigue wurde anhand des Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT)-Fatigue erhoben. In der vorgelegten Responderanalysen zur klinisch relevanten Verbesserung zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D Visuelle Analogskala)

Der Gesundheitszustand der Patientinnen und Patienten wurde in der Studie COMMODORE 2 mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D erhoben. In der vorgelegten Responderanalyse zur klinisch relevanten Verbesserung zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Symptomatik (EORTC Item List 40; Patient Global Impression of Severity Survey)

Die Symptomatik wurde in der Studie COMMODORE 2 anhand der EORTC Item List 40 (EORTC IL40) sowie anhand des Patient Global Impression of Severity Survey (PGIS) erhoben.

Bei der EORTC IL40 handelt es sich um eine Itemliste mit 6 Skalen zu den Symptomen Dysphagie, Schmerzen in der Brust, Abdominalschmerz, Dyspnoe, Kopfschmerzen sowie erektile Dysfunktion. Die isolierte Verwendung einer Itemliste ohne die Erhebung des Kernfragebogens ist nicht sachgerecht. Die Itemliste EORTC IL40 wird daher nicht für die vorliegende Bewertung herangezogen.

Der PGIS ist eine aus einem Item bestehende Skala, anhand derer die Ausprägung der PNH-assoziierten Symptomatik durch die Patientinnen und Patienten bewertet wird. Der PGIS wurde in der Studie COMMODORE 2 lediglich zu Studienbeginn und dann erst wieder zu Woche 33 erhoben. Zu diesem Zeitpunkt war die randomisierte Studienphase bereits seit 8 Wochen abgeschlossen und die Patientinnen und Patienten aus dem Vergleichsarm konnten seitdem mit Crovalimab behandelt werden. Die Ergebnisse zum PGIS werden daher für die vorliegende Bewertung nicht herangezogen.

Lebensqualität

EORTC QLQ-C30

Die Lebensqualität wurde in der Studie COMMODORE 2 anhand der Skalen körperliche Funktion, Rollenfunktion und globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität aus dem EORTC QLQ-C30 erhoben. Weitere Skalen, wie die verbleibenden Funktionsskalen emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion sowie die Symptomskalen wurden nicht erhoben.

Die Fragebögen der EORTC sind gemäß Manual grundsätzlich in Gänze mit allen Skalen validiert und demzufolge auch vollständig zu erheben und darzustellen. Die vorgelegten Skalen bilden die gesundheitsbezogene Lebensqualität somit nicht vollständig ab und sind für die Bewertung des Zusatznutzens von Crovalimab nicht geeignet.

Quality of Life Questionnaire – Aplastic Anemia/Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (QLQ-AA/PNH)

Der Fragebogen QLQ-AA/PNH wurde in der Studie COMMODORE 2 nur zu Studienbeginn und dann erst wieder zu Woche 33 erhoben. Zu diesem Zeitpunkt war die randomisierte Studienphase bereits seit 8 Wochen abgeschlossen und die Patientinnen und Patienten aus dem Vergleichsarm konnten seitdem mit Crovalimab behandelt werden. Die Ergebnisse zum QLQ-AA/PNH sind daher für die Nutzenbewertung von Crovalimab nicht geeignet.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt

UE traten bei ca. 77,8% der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und bei ca. 79,7% der Patientinnen und Patienten im Kontrollarm auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.

Schwerwiegende UE (SUE), schwere UE und Therapieabbrüche aufgrund von UE

Bei den Endpunkten SUE, schwere UE und Therapieabbrüche aufgrund von UE zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Crovalimab zur Behandlung von Erwachsenen und pädiatrischen Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von ≥ 40 kg mit PNH mit einer hohen Krankheitsaktivität, gekennzeichnet durch klinische Symptome einer Hämolyse, liegen die Ergebnisse der offenen, randomisiert kontrollierten Studie COMMODORE 2 zum Vergleich von Crovalimab gegenüber Eculizumab vor.

Es liegen für die Nutzenbewertung geeignete Daten zu Endpunkten der Kategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen vor. Für die Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden keine geeigneten Daten vorgelegt.

Hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen zeigten sich weder Vor- noch Nachteile für Crovalimab gegenüber Eculizumab.

In der Gesamtschau liegen somit weder positive noch negative Effekte von Crovalimab im Vergleich zu Eculizumab vor, sodass insgesamt für Crovalimab zur Behandlung von Erwachsenen und pädiatrische Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit einem

Körpergewicht von ≥ 40 kg mit PNH mit einer hohen Krankheitsaktivität, gekennzeichnet durch klinische Symptome einer Hämolyse, ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

b) Erwachsene und pädiatrische Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von ≥ 40 kg mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die einen C5- Inhibitor seit ≥ 6 Monaten erhalten und klinisch stabil sind

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für den Nachweis des Zusatznutzens in der Patientengruppe b) hat der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse der offenen, randomisierten Studie COMMODORE 1 vorgelegt. Ursprüngliches Ziel der Studie COMMODORE 1 war der Nachweis der Nichtunterlegenheit von Crovalimab gegenüber Eculizumab bei Patientinnen und Patienten mit PNH, die zuvor mindestens 6 Monate lang Eculizumab erhalten hatten und zu Studienbeginn eine klinisch stabile Erkrankung aufwiesen. Eine stabile Erkrankung war durch einen LDH-Wert, der die obere Normgrenze zu Studienbeginn um nicht mehr als das 1,5-fache übersteigt, sowie kein MAVE in den letzten 6 Monaten vor Studieneinschluss definiert.

Aufgrund einer langsamen Rekrutierung von Studienteilnehmenden wurde die Randomisierung vor Einschluss der geplanten ca. 200 Patientinnen und Patienten vorzeitig beendet. Das Rekrutierungsziel wurde nur zu ca. 45% erreicht und die primäre Auswertung erfolgte parallel zur Studie COMMODORE 2 am 16.11.2022.

Erwachsene Patientinnen und Patienten wurden bei Studieneinschluss im Verhältnis 1:1 einem Therapiewechsel zu Crovalimab (N = 45) oder einer Weiterführung der bestehenden Therapie mit Eculizumab (N = 44) zufällig zugeteilt. Die Dauer der randomisierten Studienphase betrug 24 Wochen. Zusätzlich umfasste die Studie COMMODORE 1 einen nicht randomisierten Studienarm, in den unter anderem ein Kind im Alter von < 18 Jahren mit vorheriger Eculizumab-Therapie eingeschlossen und mit Crovalimab behandelt wurde. Für pädiatrische Patientinnen und Patienten liegen somit keine für die Nutzenbewertung relevanten vergleichenden Daten vor.

Ursprünglich war als primärer Endpunkt der Studie COMMODORE 1 der LDH-Wert zu Woche 25 geplant. Nach dem vorzeitigen Ende der Rekrutierung erfolgte eine Änderung des primären Endpunktes zu UE. Weiterhin wurden sekundäre Endpunkte der Kategorien Morbidität und Lebensqualität erhoben.

Die seit September 2020 laufende Studie COMMODORE 1 wurde in 70 Zentren in Amerika, Asien und Europa durchgeführt.

Da entsprechend den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers zum Zeitpunkt des vorgezogenen Datenschnitts am 16.11.2022 noch nicht alle Patientinnen und Patienten die randomisierte Studienphase vollständig durchlaufen hatten, wurden im Dossier von der Food and Drug Administration (FDA) geforderte Auswertungen zum 31.05.2023 vorgelegt.

Im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens legte der pharmazeutische Unternehmer eine vollständig neue Auswertung der Studie COMMODORE 1 vor. Er begründete dies mit einem Programmierfehler, der den Zugriff auf einen inkorrekten Datensatz zur Folge hatte, wovon potenziell sämtliche Analysen der Studie COMMODORE 1, die speziell für die Nutzenbewertung erstellt wurden, betroffen gewesen wären.

Für die Nutzenbewertung wurden die im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens nachgereichten, korrigierten Auswertungen der Studie COMMODORE 1 herangezogen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Es wird darauf hingewiesen, dass die jeweiligen Operationalisierungen der Endpunkte in der Studie COMMODORE 1 analog zu der Erhebung der jeweiligen Endpunkte in der Studie COMMODORE 2 durchgeführt wurden. Die Erläuterungen zu den einzelnen Endpunkten gelten demnach für die Studie COMMODORE 1 wie zuvor beschrieben.

Mortalität

In der Studie COMMODORE 1 traten während der 24-wöchigen primären Behandlungsphase keine Todesfälle auf. Aus den vorliegenden Daten ergibt sich somit kein relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Morbidität

Transfusionsfreiheit

In der Studie COMMODORE 1 zeigt sich hinsichtlich der Transfusionsfreiheit kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Schwere unerwünschte vaskuläre Ereignisse (Major Adverse Vascular Event, MAVE)

Für den Endpunkt MAVE zeigt sich in der Studie COMMODORE 1 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Durchbruchhämolyse

Der Endpunkt Durchbruchhämolyse wird in der vorgelegten Operationalisierung aus den oben genannten Gründen nicht als patientenrelevant angesehen, weshalb die vorliegenden Daten als nicht geeignet beurteilt werden, um Aussagen zu patientenrelevanten Effekten ableiten zu können.

Fatigue (FACIT-Fatigue)

Der Endpunkt Fatigue wurde in der Studie COMMODORE 1 anhand des Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT)-Fatigue erhoben. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Crovalimab gegenüber Eculizumab.

Allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Der Gesundheitszustand der Patientinnen und Patienten wurde in der Studie COMMODORE 1 mittels EQ-5D VAS erhoben. In der vorgelegten Responderanalyse zur klinisch relevanten Verbesserung zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Symptomatik (EORTC IL40)

Die Symptomatik wurde in der Studie COMMODORE 1 anhand der Itemliste EORTC IL40 erhoben. Die Itemliste EORTC IL40 wird aus den oben genannten Gründen für die Bewertung des Zusatznutzens von Crovalimab nicht herangezogen.

Lebensqualität

EORTC QLQ-C30

Die Lebensqualität wurde in der Studie COMMODORE 1 anhand der Skalen körperliche Funktion, Rollenfunktion und globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität aus dem EORTC QLQ-C30 erhoben. Die vorgelegten Daten sind aus den oben genannten Gründen für die Bewertung des Zusatznutzens von Crovalimab nicht geeignet.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt

UE traten bei ca. 79,5% der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und bei ca. 66,7% der Patientinnen und Patienten im Kontrollarm auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.

Schwerwiegende UE (SUE)

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Schwere UE

Für den Endpunkt schwere UE zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Crovalimab.

Therapieabbrüche aufgrund von UE

In der Studie COMMODORE 1 traten keine Therapieabbrüche aufgrund von UE auf.

Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens vom Crovalimab zur Behandlung von Erwachsenen und pädiatrischen Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von ≥ 40 kg mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die einen C5- Inhibitor seit ≥ 6 Monaten erhalten und klinisch stabil sind, liegen die Ergebnisse der offenen, randomisiert kontrollierten Studie COMMODORE 1 zum Vergleich von Crovalimab gegenüber Eculizumab vor.

Es liegen für die Nutzenbewertung geeignete Daten zu Endpunkten der Kategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen vor.

In der Studie COMMODORE 1 traten keine Todesfälle auf, sodass hinsichtlich des Endpunktes Mortalität kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen beobachtet wurde.

Hinsichtlich der Endpunktkategorie Morbidität zeigte sich für den Endpunkt Fatigue, erhoben mittels FACIT-Fatigue, ein Vorteil von Crovalimab im Vergleich zu Eculizumab. Das Verzerrungspotenzial der patientenberichteten Endpunkte wird aufgrund des offenen Studiendesigns als hoch bewertet.

Für die weiteren patientenrelevanten Endpunkte der Kategorie Morbidität (Transfusionsfreiheit, MAVE und Allgemeiner Gesundheitszustand, erhoben mittels EQ-5D VAS) zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Für die Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden keine geeigneten Daten vorgelegt.

Hinsichtlich der Nebenwirkungen zeigt sich für Crovalimab gegenüber Eculizumab ein Nachteil im Endpunkt schwere UE.

In der Gesamtbetrachtung steht einem Vorteil von Crovalimab im Endpunkt Fatigue ein Nachteil im Endpunkt schwere UE gegenüber.

In einer Abwägungsentscheidung stellt der G-BA fest, dass für Crovalimab zur Behandlung von Erwachsenen und pädiatrischen Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von ≥ 40 kg mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie, die einen C5-Inhibitor seit ≥ 6 Monaten erhalten und klinisch stabil sind, ein Zusatznutzen gegenüber Eculizumab nicht belegt ist.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Piasky mit dem Wirkstoff Crovalimab.

Crovalimab wurde in folgendem Anwendungsgebiet zugelassen:

„Piasky als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab 12 Jahren mit einem Gewicht von mindestens 40 kg mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH):

- Bei Patienten mit Hämolyse mit klinischen Symptomen, die auf eine hohe Krankheitsaktivität hinweisen.
- Bei Patienten, die nach mindestens 6 Monaten Behandlung mit einem Inhibitor der Komplementkomponente 5 (C5) klinisch stabil sind.“

Somit ergeben sich folgende Patientengruppen:

a) Erwachsene und pädiatrische Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von ≥ 40 kg mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH) mit einer hohen Krankheitsaktivität, gekennzeichnet durch klinische Symptome einer Hämolyse

und

b) Erwachsene und pädiatrische Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von ≥ 40 kg mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die einen C5- Inhibitor seit ≥ 6 Monaten erhalten und klinisch stabil sind.

Zu Patientengruppe a)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Eculizumab oder Ravulizumab bestimmt.

Es liegen die Ergebnisse der offenen, randomisiert kontrollierten Studie COMMODORE 2 zum Vergleich von Crovalimab gegenüber Eculizumab vor. Es wurden Ergebnisse zu Endpunkten der Kategorien Mortalität, Morbidität und zu Nebenwirkungen vorgelegt.

Hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen zeigten sich weder Vor- noch Nachteile für Crovalimab gegenüber Eculizumab. Für die Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden keine geeigneten Daten vorgelegt.

In der Gesamtschau ist der Zusatznutzen von Crovalimab gegenüber Eculizumab für die Behandlung von Erwachsenen und pädiatrischen Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von ≥ 40 kg mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie mit einer

hohen Krankheitsaktivität, gekennzeichnet durch klinische Symptome einer Hämolyse, nicht belegt.

Zu Patientengruppe b)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Eculizumab oder Ravulizumab bestimmt.

Es liegen die Ergebnisse der offenen, randomisiert kontrollierten Studie COMMODORE 1 zum Vergleich von Crovalimab gegenüber Eculizumab vor. Es wurden Ergebnisse zu Endpunkten der Kategorien Mortalität, Morbidität und zu Nebenwirkungen vorgelegt.

Hinsichtlich der Mortalität traten in der Studie COMMODORE 1 keine Todesfälle auf.

In der Endpunktkategorie Morbidität zeigte sich ein Vorteil hinsichtlich des Symptoms Fatigue. Das Verzerrungspotenzial der patientenberichteten Endpunkte wird aufgrund des offenen Studiendesigns als hoch bewertet.

Für die weiteren patientenrelevanten Endpunkte der Kategorie Morbidität zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Für die Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden keine geeigneten Daten vorgelegt.

Hinsichtlich der Nebenwirkungen zeigte sich für Crovalimab im Vergleich zu Eculizumab ein Nachteil bei den schweren unerwünschten Ereignissen.

In der Gesamtschau ergibt sich in einer Abwägungsentscheidung, dass der Zusatznutzen von Crovalimab gegenüber Eculizumab für die Behandlung von Erwachsenen und pädiatrischen Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von ≥ 40 kg mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die einen C5- Inhibitor seit ≥ 6 Monaten erhalten und klinisch stabil sind, nicht belegt ist.

2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Dem Beschluss werden die Angaben aus den Beschlüssen über die Nutzenbewertung von Ravulizumab zur Behandlung von Erwachsenen (Beschluss vom 6. Februar 2020) und pädiatrischen Patientinnen und Patienten (Beschluss vom 18. März 2022) mit PNH zugrunde gelegt.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgenommene Herleitung der Patientenzahlen ist rechnerisch überwiegend nachvollziehbar, stellt jedoch insbesondere aufgrund der fehlenden Berücksichtigung von Patientinnen und Patienten mit ambulanter Diagnose eine Unterschätzung dar.

Aus diesem Grund werden die in den im vergleichbaren Anwendungsgebiet gefassten Beschlüssen gemachten Angaben zu den Patientinnen und Patienten in den Patientenpopulationen a) und b) trotz vorhandener Unsicherheiten und abweichender Alters- bzw. Gewichtsgrenzen als bessere Annäherung an die GKV-Zielpopulation betrachtet als die Schätzung des pharmazeutischen Unternehmers.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Piasky (Wirkstoff: Crovalimab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 10. Dezember 2024):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/piasky-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Crovalimab soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit hämatologischen Erkrankungen erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte erfolgen.

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial, welches Informationen für medizinisches Fachpersonal und für Patientinnen und Patienten enthält, sowie ein Patientenpass zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial sowie der Patientenpass enthalten insbesondere Informationen über schwerwiegende Infektionen, Meningokokken-Infektionen und schwerwiegende Hämolyse nach Absetzen von Crovalimab. Der Patientenpass enthält zudem auch Informationen über Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion und injektionsbedingte Reaktionen.

Es liegen keine Daten für eine Umstellung auf Crovalimab bei klinisch instabilen Patientinnen und Patienten vor, die nach einer Behandlung mit einem C5-Inhibitor weiterhin eine hohe Krankheitsaktivität aufweisen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Februar 2025).

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Der vorliegende Beschluss bezieht sich auf die Behandlung Erwachsener sowie pädiatrischer Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit einem Körpergewicht von ≥ 40 kg. Die Dosierungen des zu bewertenden Arzneimittels mit dem Wirkstoff Crovalimab sowie der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab oder Ravulizumab erfolgen nach einem körpergewichtsbasierten Dosierungsschema.

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

- a) Erwachsene und pädiatrische Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von ≥ 40 kg mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH) mit einer hohen Krankheitsaktivität, gekennzeichnet durch klinische Symptome einer Hämolyse
- b) Erwachsene und pädiatrische Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von ≥ 40 kg mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die einen C5-Inhibitor seit ≥ 6 Monaten erhalten und klinisch stabil sind

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Crovalimab	≥ 40 kg bis < 100 kg			
	<u>Initial-Dosierungsschema:</u> Tag 1	1,0	1	1,0
	1 x wöchentlich an Tag 2, 8, 15, 22	4,0	1	4,0
	<u>Erhaltungsdosierungsschema:</u> kontinuierlich, 1 x alle 28 Tage	12,0	1	12,0
	≥100 kg			
	<u>Initial-Dosierungsschema:</u> Tag 1	1,0	1	1,0
1 x wöchentlich an Tag 2, 8, 15, 22	4,0	1	4,0	
<u>Erhaltungsdosierungsschema:</u> kontinuierlich, 1 x alle 28 Tage	12,0	1	12,0	
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Patientenpopulation a) und b)				
Ravulizumab	≥ 40 kg bis < 60 kg			
	<u>Initial-Dosierungsschema:</u> einmalig an Tag 1	1,0	1	1,0
	<u>Erhaltungsdosierungsschema:</u>	6,3	1	6,3

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
	kontinuierlich, 1 x alle 56 Tage			
	≥ 60 kg bis <100 kg			
	<u>Initial-Dosierungsschema:</u> einmalig an Tag 1	1,0	1	1,0
	<u>Erhaltungsdosierungsschema:</u> kontinuierlich, 1 x alle 56 Tage	6,3	1	6,3
	≥ 100 kg			
	<u>Initial-Dosierungsschema:</u> einmalig an Tag 1	1,0	1	1,0
<u>Erhaltungsdosierungsschema:</u> kontinuierlich, 1 x alle 56 Tage	6,3	1	6,3	
Eculizumab	≥ 40 kg			
	<u>Initial-Dosierungsschema:</u> 1 x alle 7 Tage	4,0	1	4,0
	<u>Erhaltungsdosierungsschema:</u> kontinuierlich, alle 12 bis 16 Tage	21,6 – 28,5	1	21,6 – 28,5

Verbrauch:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Crovalimab	≥ 40 kg bis < 100 kg				
	<u>Initial-Dosierungsschema</u> Tag 1: 1 000 mg ²	1 000 mg	3 x 340 mg	1,0	3,0 x 340 mg
	<u>Tag 2, 8, 15, 22:</u> 340 mg	340 mg	340 mg	4,0	4,0 x 340 mg
	<u>Erhaltungsdosierungsschema:</u> 680 mg	680 mg	2 x 340 mg	12,0	24,0 x 340 mg
	≥100 kg				
	<u>Initial-Dosierungsschema</u> Tag 1 ² : 1 500 mg	1 500 mg	5 x 340 mg	1,0	5,0 x 340 mg
<u>Tag 2, 8, 15, 22:</u> 340 mg	340 mg	340 mg	4,0	4,0 x 340 mg	
<u>Erhaltungsdosierungsschema:</u> 1 020 mg	1 020 mg	3 x 340 mg	12,0	36,0 x 340 mg	

² Laut FI wird die 1. Initialdosis als intravenöse Infusion verabreicht

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patientenpopulation a) und b)					
Ravulizumab	≥ 40 kg bis < 60 kg				
	<u>Initial-Dosierungsschema</u> Tag 1: 2 400 mg	2 400 mg	8 x 300 mg	1,0	8,0 x 300 mg
	<u>Erhaltungsdosierungsschema:</u> 3 000 mg	3 000 mg	10 x 300 mg	6,3	63,0 x 300 mg
	≥ 60 kg bis <100 kg				
	<u>Initial-Dosierungsschema</u> Tag 1: 2 700 mg	2 700 mg	9 x 300 mg	1,0	9,0 x 300 mg
	<u>Erhaltungsdosierungsschema:</u> 3 300 mg	3 300 mg	3 x 1 100 mg	6,3	18,9 x 1 100 mg
	≥ 100 kg				
	<u>Initial-Dosierungsschema</u> Tag 1: 3 000 mg	3 000 mg	10 x 300 mg	1,0	10,0 x 300 mg
<u>Erhaltungsdosierungsschema:</u> 3 600 mg	3 600 mg	3 x 1 100 mg + 1 x 300 mg	6,3	18,9 x 1 100mg + 6,3 x 300 mg	

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Eculizumab	≥ 40 kg				
	<u>Initial-Dosierungsschema:</u> 600 mg	600 mg	2 x 300 mg	4,0	8,0 x 300 mg
	<u>Erhaltungsdosierungsschema:</u> 900 mg	900 mg	3 x 300 mg	21,6 – 28,5	64,8 x 300 mg – 85,5 x 300 mg

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Crovalimab 340 mg	1 IIL	15 025,25 €	1,77 €	857,50 €	14 165,75 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Eculizumab 300 mg	1 KII	5 586,75 €	1,77 €	318,47 €	5 266,28 €
Ravulizumab 300 mg	1 IFK	4 655,73 €	1,77 €	265,29 €	4 388,44 €
Ravulizumab 1 100 mg	1 IFK	17 043,19 €	1,77 €	972,75 €	16 068,44 €
Abkürzungen: IFK = Infusionslösungskonzentrat; IIL = Infusions- oder Injektionslösung; KII = Konzentrat zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung					

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Absatz 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer

Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerfO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem

Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

- a) Erwachsene und pädiatrische Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von ≥ 40 kg mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH) mit einer hohen Krankheitsaktivität, gekennzeichnet durch klinische Symptome einer Hämolyse

Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.

- b) Erwachsene und pädiatrische Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von ≥ 40 kg mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die einen C5-Inhibitor seit ≥ 6 Monaten erhalten und klinisch stabil sind

Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel Verfo und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 8. August 2023 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Nach Erteilung der Positive-Opinion fand eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 13. August 2024 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu bestimmt.

Am 13. September 2024 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Crovalimab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 13. September 2024 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Crovalimab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 12. Dezember 2024 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 16. Dezember 2024 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 6. Januar 2025.

Die mündliche Anhörung fand am 27. Januar 2025 statt.

Mit Schreiben vom 28. Januar 2025 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 14. Februar 2025 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreterinnen und Vertreter der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreterinnen und Vertreter des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 25. Februar 2025 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 6. März 2025 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	8. August 2023	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	13. August 2024	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	14. Januar 2025	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	27. Januar 2025	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	4. Februar 2025 18. Februar 2025	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	25. Februar 2025	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	6. März 2025	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 6. März 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken