

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Crovalimab (Piasky®)

Roche Pharma AG

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 12.09.2024

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen.....	5
1.1 Administrative Informationen	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	8
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	12
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	17
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	20
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	22

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	8
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-7: Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte – COMMODORE 2 und COMMODORE 1.....	12
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	15
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	18
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	20
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	21

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit der Texte wird bei Personenbezeichnungen und personenbezogenen Hauptwörtern das generische Maskulinum verwendet. Entsprechende Begriffe meinen im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich alle Geschlechter (männlich, weiblich, divers).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADA	Anti-Wirkstoff-Antikörper (Antidrug antibodies)
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
C5	Komplementkomponente 5
DTDC	Drug-Target-Drug-Complex
EORTC IL 40	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Item Library 40
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core, Quality of Life Questionnaire
EQ-5D VAS	European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions
FACIT-Fatigue	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
Hib	Haemophilus influenzae Typ b
HR	Hazard ratio
i.v.	intravenös
KI	Konfidenzintervall
MAVE	Schwere unerwünschte vaskuläre Ereignisse (Major adverse vascular events)
n. b.	nicht berechenbar
PNH	paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie
RR	Relatives Risiko
s.c.	subkutan
TSQM-9	Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication – 9 items
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Roche Pharma AG
Anschrift:	Emil-Barell-Straße 1 79639 Grenzach-Wyhlen

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Roche Registration GmbH
Anschrift:	Emil-Barell-Straße 1 79639 Grenzach-Wyhlen

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Crovalimab
Handelsname:	Piasky®
ATC-Code:	L04AJ07
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	45338
Pharmazentralnummer (PZN)	18675069
ICD-10-GM-Code	D59.5
Alpha-ID	I1871, I91808, I97388, I1869, I118016, I118135, I81931

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
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): <ul style="list-style-type: none"> • 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. 	22. August 2024	A
a: Angabe „A“ bis „Z“. Abkürzungen: C5: Komplementkomponente 5; kg: Kilogramm; PNH: paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
kein weiteres Anwendungsgebiet	-

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene und pädiatrische Patienten ab 12 Jahren mit einem Gewicht von mindestens 40 kg mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH).	<u>Eculizumab</u> oder Ravulizumab

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.
Abkürzungen: kg: Kilogramm; PNH: paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Ein Beratungsgespräch nach §8 AM-NutzenV zum Thema der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat am 23. August 2023 mit dem gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) stattgefunden. Die Beratung bezog sich auf das oben genannte Anwendungsgebiet. Die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) im Anwendungsgebiet wurde vom G-BA bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH) wie folgt bestimmt: Eculizumab oder Ravulizumab.

Auch die Fachgesellschaften haben in ihren schriftlichen Stellungnahmen bestätigt, dass C5-Komplementinhibitoren bei symptomatischen Patienten den Standard für die Behandlung von Patienten mit hämolytischer PNH darstellen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ebenso ist gemäß der Beratung neben der C5-Inhibition eine optimale supportive Behandlung ein fester Bestandteil der PNH-Therapie. Dieses Vorgehen entspräche dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse.

Der Einsatz supportiver Therapien und weiterer Begleittherapien war während der für die Nutzenbewertung relevanten klinischen Studien sowohl im Interventions- wie auch im Kontrollarm erlaubt. Die Versorgung der Patienten mit unterstützenden oder weiteren Begleittherapien erfolgte jeweils durch den Prüfarzt entsprechend der klinischen Indikation und der lokalen Standardpraxis.

Der vom G-BA festgelegten zVT wird im vorliegenden Dossier gefolgt. Für die Nutzenbewertung erfolgt die Darstellung im Vergleich zu Eculizumab.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Die PNH ist eine seltene, erworbene, klonale Erkrankung der hämatopoetischen Stammzellen. Sie ist eine chronische und potenziell lebensbedrohliche Erkrankung, die klinisch variabel verlaufen kann und nicht heilbar ist. Das mittlere Erkrankungsalter der PNH liegt zwischen dem 30. und 40. Lebensjahr. Ziele der Behandlung der hämolytischen PNH sind die Kontrolle der Hämolyse und damit einhergehend die Reduktion der klinischen Symptomatik und der krankheitsbedingten Komplikationen, insbesondere die Vermeidung von Thrombosen. Durch die Symptome der PNH ist die Lebensqualität von betroffenen Patienten oft erheblich beeinträchtigt.

Tabelle 1-7: Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte – COMMODORE 2 und COMMODORE 1

Endpunkt/ Kategorie	COMMODORE 2 Crovalimab vs. Eculizumab Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	COMMODORE 1 Crovalimab vs. Eculizumab Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert
Mortalität		
Gesamtüberleben	HR = 0,55 [0,03; 8,74] p = 0,6649	HR ≥ 999,99 [0,00; n. b.] p = 0,3171
Morbidität		
Transfusionsvermeidung	RR = 0,99 [0,83; 1,17] p = 0,6655	RR = 0,97 [0,87; 1,08] p = 0,9230
Durchbruchhämolyse	RR = 0,72 [0,34; 1,54] p = 0,4358	RR = 0,94 [0,30; 2,92] p = 0,8757
Schwere unerwünschte vaskuläre Ereignisse	n. b.	n. b.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

EQ-5D VAS	RR = 0,94 [0,57; 1,56] p = 0,8654	RR = 1,36 [0,49; 3,74] p = 0,5441
Lebensqualität		
EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen)	<ul style="list-style-type: none"> • Rollenfunktion RR = 1,14 [0,80; 1,61] p = 0,4207 • Körperliche Funktion RR = 0,96 [0,63; 1,45] p = 0,8371 • Globaler Gesundheitsstatus/ Lebensqualität RR = 1,11 [0,82; 1,50] p = 0,5215 	<ul style="list-style-type: none"> • Rollenfunktion RR = 2,52 [0,75; 8,54] p = 0,0944 • Körperliche Funktion RR = 1,76 [0,35; 9,00] p = 0,5087 Globaler Gesundheitsstatus/ Lebensqualität RR = 1,88 [0,82; 4,33] p = 0,1156
FACIT-Fatigue	RR = 1,31 [0,90; 1,92] p = 0,2198	n. b.
Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core, Quality of Life Questionnaire; EQ-5D VAS: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions Visual Analogue Scale, FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue; HR: Hazard ratio; KI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht berechenbar; RR: Relatives Risiko		

Mortalität

Im Laufe der 24-wöchigen primären Behandlungsphase der COMMODORE 2-Studie und COMMODORE 1-Studie zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Patienten mit Crovalimab- gegenüber den Patienten mit Eculizumab-Therapie hinsichtlich des Endpunktes Gesamtüberleben.

Morbidität

Für die Domäne Morbidität werden verschiedene patientenrelevante Endpunkte herangezogen. Bei allen Morbiditätsempunkten (Transfusionsvermeidung, BTH, schwere unerwünschte vaskuläre Ereignisse [MAVE, Major adverse vascular events] European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions [EQ-5D] VAS) konnte gezeigt werden, dass Crovalimab gleichwertig zu einer Therapie mit Eculizumab ist. Für keinen der Endpunkte bestand ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Auch hinsichtlich der HRQoL, gemessen anhand der European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core, Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-C30) Funktionsskalen und des Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT)-Fatigue, zeigt sich die Gleichwertigkeit von Crovalimab gegenüber Eculizumab.

Supportive Analysen

Anhand des Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication – 9 items (TSQM-9) Fragebogens wurde in den COMMODORE-Studien die Behandlungszufriedenheit der Patienten mit ihrer Therapie erhoben.

Sowohl die therapienaiven, vor allem aber die bereits mit C5- vortherafierten Patienten, bewerteten die Anwendungsfreundlichkeit zu beiden Erhebungszeitpunkten (Woche 13 und 25) mit Crovalimab höher als Patienten mit einer Eculizumab-Therapie.

Im supportiv dargestellten European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Item Library 40 (EORTC IL 40) Fragebogen, in dem die vom Patienten selbst wahrgenommene Symptomatik anhand der Schwere der Symptome Dysphagie, Schmerzen in der Brust, Abdominalschmerz, Dyspnoe, Kopfschmerzen sowie erektile Dysfunktion erhoben wird, zeigt sich, dass Crovalimab und Eculizumab in allen der genannten Symptome vergleichbar sind.

Verträglichkeit

In den beiden Studien COMMODORE 2 und COMMODORE 1 zeigte sich, dass das Verträglichkeitsprofil von Crovalimab dem bekannten Verträglichkeitsprofil von C5-Inhibitoren entspricht. Das Verträglichkeitsprofil von Crovalimab war mit dem von Eculizumab vergleichbar.

Das einzige neu identifizierte Risiko, das in der Vorbehandlung der Patienten mit Eculizumab begründet liegt, sind Typ-III-Hypersensitivitätsreaktionen. Hierbei waren fast alle aufgetretenen Ereignisse milden bis moderaten Grades, im klinischen Alltag gut behandelbar und waren alle reversibel. Insgesamt zeigen die Ergebnisse der Verträglichkeit, dass Crovalimab von Patienten mit PNH allgemein gut vertragen wurde.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene und pädiatrische Patienten ab 12 Jahren mit einem Gewicht von mindestens 40 kg mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH).	nein
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. Abkürzungen: kg: Kilogramm; PNH: paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Basierend auf den Ergebnissen der Nichtunterlegenheitsstudien COMMODORE 2 und COMMODORE 1 zeigt sich eine Gleichwertigkeit von Crovalimab gegenüber der zVT Eculizumab für alle Endpunkte der Mortalität, Morbidität und Lebensqualität sowie der Verträglichkeit. Somit ermöglicht Crovalimab bei therapienaiven Patienten eine sofortige Kontrolle der intravaskulären Hämolyse sowie eine weiterhin stabile Krankheitskontrolle bei Patienten, die zuvor mit einer etablierten C5-Therapie behandelt wurden.

Aufgrund der Gleichwertigkeit von Crovalimab mit der zVT Eculizumab bei den patientenrelevanten Endpunkten der Morbidität und Lebensqualität sowie aufgrund des vergleichbaren Sicherheitsprofils ist ein Zusatznutzen von Crovalimab nicht belegt.

Durch die von den Patienten selbst berichtete erhöhte Anwendungsfreundlichkeit bietet Crovalimab für PNH-Patienten damit unter allen zur Verfügung stehenden C5-Inhibitoren eine effektive und sichere Behandlungsalternative. Die subkutane Verabreichungsform ermöglicht den Patienten eine höhere Flexibilität und Freiheit im Alltag. Privat wie auch beruflich führen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

die Vorteile der s.c. Administration – mit der Möglichkeit der Selbstapplikation – zu weniger Ausfallzeiten und der Chance, trotz einer chronischen Erkrankung, die eine dauerhafte Therapie erfordert, zu einem zunehmend autonomen Leben zurückzukehren. Damit ist Crovalimab eine relevante Therapieoption zur Behandlung von therapienaiven – wie auch vorbehandelten Patienten.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Die PNH ist eine seltene, erworbene, klonale Erkrankung der hämatopoetischen Stammzellen. Sie ist eine chronische und potenziell lebensbedrohliche Erkrankung, die durch den Verlust von Komplement-inhibierenden Proteinen in den Zellmembranen hämatopoetischer Stammzellen verursacht wird und durch intravasale Hämolyse, Thrombophilie und Zytopenie charakterisiert ist.

Weltweit beträgt die Inzidenz 1–1,5 Erkrankte pro 1 Million Einwohner. Die Erkrankung betrifft alle Ethnien und kommt in allen Altersgruppen vor, tritt bei Kindern jedoch nur sehr selten auf. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 30–40 Jahren. Beide Geschlechter sind etwa gleichhäufig betroffen.

Die Zielpopulation von Civalimab sind erwachsene und pädiatrische Patienten ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg mit PNH, die aufgrund ihrer symptomatischen PNH erstmalig auf einen C5-Inhibitor eingestellt werden oder die klinisch stabil sind, nachdem sie bereits mindestens sechs Monate einen C5-Inhibitor erhalten haben.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Aufgrund der lebensbedrohlichen Komplikationen der PNH ist es wichtig, dass Patienten mit hämolytischer PNH schnellst möglich eine wirksame Therapie erhalten. Da die Diagnose PNH mit einer lebenslangen Behandlung verbunden ist, ist es von großer Bedeutung, dass die Therapie effektiv und wirksam ist, zugleich den Patienten aber auch ein möglichst hohes Maß an Flexibilität und Selbstbestimmtheit gewährt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die aktuell zur Verfügung stehenden Möglichkeiten schränken die Patienten in ihrer flexiblen Lebensgestaltung aufgrund regelmäßiger Arzttermine zur i.v. Verabreichung der Wirkstoffe ein. Im Hinblick darauf, dass viele Patienten zum Diagnosezeitpunkt mitten im Berufsleben stehen und auch im Alltag mit ihren Familien aktiv eingebunden sind, besteht somit weiterhin ein hoher Bedarf für Therapiemöglichkeiten, die sowohl seltener als auch patientenfreundlicher und flexibler anzuwenden sind. Auch eine Berücksichtigung der Patientenpräferenz bei der Therapieapplikation war bisher nicht realisierbar. Unter allen zur Verfügung stehenden C5-Inhibitoren, welche die etablierte Standardtherapie der PNH in Deutschland darstellen, bietet Crovalimab für PNH-Patienten eine effektive und sichere Behandlungsalternative und durch seine s.c. Verabreichungsform die von Patienten gewünschte höhere Flexibilität und Freiheit sowohl im Familien- als auch Arbeitsalltag. Nutzen Patienten im weiteren Behandlungsverlauf die Möglichkeit der Selbstverabreichung zu Hause, werden für Kliniken und Leistungserbringer wieder mehr Kapazitäten frei. Dadurch trägt Crovalimab neben den Vorteilen für PNH-Patienten, zudem zu Zeit- und Ressourceneinsparungen im Gesundheitswesen bei.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene und pädiatrische Patienten ab 12 Jahren mit einem Gewicht von mindestens 40 kg mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH)	86–190

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
Abkürzungen: GKV: gesetzliche Krankenversicherung; kg: Kilogramm; PNH: paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
	Erwachsene und pädiatrische Patienten ab 12 Jahren mit einem Gewicht von mindestens 40 kg mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH)	Erwachsene und pädiatrische Patienten ab 12 Jahren und einem Körpergewicht von ≥ 40 kg mit PNH: <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit Hämolyse und klinischen Symptomen als Hinweis auf eine hohe Krankheitsaktivität, • Patienten, die klinisch stabil sind, nachdem sie mindestens während der vergangenen 6 Monate mit einem Komplementkomponente 5 (C5)-Inhibitor behandelt wurden. 	Kein Zusatznutzen	86–190
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Abkürzungen: C5: Komplementkomponente 5; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; kg: Kilogramm; PNH: paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene und pädiatrische Patienten ab 12 Jahren mit einem Gewicht von mindestens 40 kg mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH)	368.309,50 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
Abkürzungen: PNH: paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie, kg: Kilogramm

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene, Kinder und Jugendliche mit PNH	Eculizumab	Patienten mit PNH	413.577,84 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Abkürzungen: PNH: paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung ist unter der Aufsicht eines Arztes einzuleiten, der in der Behandlung von hämatologischen Erkrankungen erfahren ist.

Dosierung

Das empfohlene Dosierungsschema besteht aus einer Initialdosis, die als i.v. Infusion (an Tag 1) verabreicht wird, gefolgt von vier weiteren wöchentlichen Initialdosen, die (an den Tagen 2, 8, 15 und 22) als s.c. Injektion verabreicht werden. Die Erhaltungsdosis wird erstmals an Tag 29 und dann alle 4 Wochen als s.c. Injektion verabreicht.

Bei Patienten, die von einer Behandlung mit einem anderen Komplementinhibitor umgestellt werden, ist die erste i.v. Initialdosis von Piasky zum Zeitpunkt der nächsten geplanten Gabe des Komplementinhibitors zu verabreichen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation bzgl. weiterer Informationen zu einer Umstellung bei der Behandlung mit Inhibitoren der Komplementkomponente C5). Das Dosierungsschema darf in Ausnahmefällen innerhalb eines 2-tägigen Zeitraums vom geplanten Anwendungstag abweichen (außer an Tag 1 und Tag 2). In einem solchen Fall ist die weitere Dosis gemäß dem normalen Behandlungsplan zu verabreichen.

Dauer der Behandlung

Piasky ist für die Langzeitbehandlung vorgesehen, es sei denn, das Absetzen des Arzneimittels ist klinisch indiziert (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die Erfahrungen mit Crovalimab in dieser Patientenpopulation sind jedoch begrenzt. (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter, mäßiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung wird keine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung wird keine Dosisanpassung empfohlen. Crovalimab wurde bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Leberfunktionsstörung nicht untersucht und es können keine Dosierungsempfehlungen gegeben werden (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Kinder und Jugendliche

Bei Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von ≥ 40 kg ist keine Dosisanpassung von Crovalimab erforderlich. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Crovalimab bei Kindern unter 12 Jahren und Kindern mit einem Körpergewicht < 40 kg ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Schwerwiegende Meningokokken-Infektion

Aufgrund seines Wirkmechanismus kann die Anwendung von Crovalimab die Anfälligkeit des Patienten für Meningokokken-Infektionen (Septikämie und/oder Meningitis) erhöhen.

Um das Infektionsrisiko zu reduzieren, müssen alle Patienten mindestens 2 Wochen vor der ersten Crovalimab-Dosis mit einem tetravalenten Meningokokken-Impfstoff geimpft werden. Wenn bei einem ungeimpften Patienten eine sofortige Behandlung mit Crovalimab angezeigt ist, sollte die erforderliche Impfung so schnell wie möglich verabreicht werden, und die Patienten sollten vom Zeitpunkt des Beginns der Crovalimab-Behandlung bis 2 Wochen nach der Impfung eine Antibiotikaprophylaxe erhalten.

Die Patienten sind über diese Anzeichen und Symptome aufzuklären sowie über die zu unternehmenden Schritte zu informieren, damit sie sofort ärztliche Hilfe in Anspruch nehmen können.

Andere systemische Infektionen

Wenn lokale Richtlinien Impfungen zur Prävention von Infektionen mit *Streptococcus pneumoniae* und *Haemophilus influenzae* Typ b (Hib) vorschreiben, müssen diese mindestens 2 Wochen vor der ersten Gabe von Crovalimab erfolgen. Wenn bei einem ungeimpften Patienten eine sofortige Behandlung mit Crovalimab indiziert ist, ist die erforderliche Impfung so schnell wie möglich zu verabreichen, und der Patient sollte prophylaktisch Antibiotika

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

erhalten, und zwar ab dem Zeitpunkt, zu dem die Behandlung mit Crovalimab beginnt, bis 2 Wochen nach der Impfung oder gemäß dem lokalen Behandlungsstandard, je nachdem, welcher Zeitraum länger ist.

Wenn Piasky bei Patienten mit aktiven systemischen Infektionen verabreicht wird, müssen die Patienten engmaschig auf Anzeichen und Symptome einer Verschlechterung der Infektion überwacht werden. Patienten wurden von klinischen Studien mit Crovalimab ausgeschlossen, wenn sie innerhalb von 14 Tagen vor Beginn der Behandlung eine aktive systemische bakterielle, virale oder Pilzinfektion hatten.

Typ-III-Immunkomplex-Reaktionen

Eine Bildung von Immunkomplexen tritt bei Patienten auf, die zwischen C5-Inhibitoren wechseln, welche an verschiedene Epitope binden (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation). Bei manchen Patienten kann die Bildung dieser Komplexe zu Typ-III-Immunkomplex-Reaktionen führen.

Es wird empfohlen, die Patienten nach der Umstellung von Eculizumab oder Ravulizumab auf Crovalimab (oder umgekehrt) während der ersten 30 Tage auf das Auftreten von Symptomen von Typ-III-Immunkomplex-Reaktionen zu überwachen.

Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion und injektionsbedingte Reaktionen

Die Anwendung von Crovalimab kann je nach Art der Anwendung zu Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion oder systemischen injektionsbedingten Reaktionen führen.

Im Falle einer schwerwiegenden injektionsbedingten Reaktion nach s.c. Verabreichung oder jeglicher Inzidenz einer schweren allergischen Reaktion nach i.v. oder s.c. Verabreichung müssen Patienten/Betreuungspersonen sofort ärztlichen Rat einholen, eine geeignete medizinische Behandlung ist einzuleiten. Die Patienten sollten mit ihrem Arzt besprechen, ob die Behandlung mit Piasky fortgesetzt werden kann.

Schwerwiegende Hämolyse nach Absetzen der Behandlung bei PNH-Patienten

Im Falle eines Absetzens von Piasky müssen Patienten, die nicht auf eine andere Behandlung der PNH umgestellt werden, engmaschig auf Anzeichen und Symptome einer schwerwiegenden intravaskulären Hämolyse überwacht werden. Treten nach dem Absetzen Anzeichen und Symptome einer Hämolyse auf, einschließlich eines erhöhten Laktatdehydrogenase-Wertes, ist die Wiederaufnahme einer geeigneten Behandlung zu erwägen.

Immunogenität mit daraus resultierendem Verlust der Exposition und Wirksamkeit

Patienten können Anti-Wirkstoff-Antikörper (*Antidrug antibodies*, ADA) entwickeln, die die Crovalimab-Exposition beeinträchtigen können, was in der Folge zu einem Verlust der Wirksamkeit von Crovalimab führen kann. Im Falle einer persistierenden schwerwiegenden

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

intravaskulären Hämolyse trotz konformer Behandlung mit Crovalimab sind die Patienten umgehend zu untersuchen, um die Ätiologie zu beurteilen und die Möglichkeit in Betracht zu ziehen, dass die Entwicklung von ADA zu einem Verlust der Exposition und Wirksamkeit führt. Eine Nutzen-Risiko-Bewertung der Fortführung der Crovalimab-Therapie ist durchzuführen und ein Wechsel zu einer anderen Therapie zu erwägen.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Crovalimab und andere C5-Inhibitoren binden verschiedene Epitope an C5, sodass sich Immunkomplexe aus den von C5 überbrückten Antikörpern bilden können, wenn beide im Blutkreislauf vorhanden sind. Diese Immunkomplexe, die auch als *Drug-Target-Drug-Complexes* (DTDCs) bezeichnet werden, können eine oder mehrere Einheiten von C5 enthalten, die sowohl an Crovalimab als auch an einen anderen C5-Inhibitor gebunden sind, und es wird erwartet, dass sie innerhalb von etwa 8 Wochen (im Fall von Eculizumab) ausgeschieden werden. Bei einem Wechsel von C5-Inhibitoren mit verlängerter Halbwertszeit wie Ravulizumab können die Immunkomplexe nach einem längeren Zeitraum ausgeschieden werden. Bei einigen Patienten führt die Bildung dieser Komplexe zu Typ-III-Immunkomplex-Reaktionen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8 der Fachinformation).

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten über die Anwendung von Crovalimab bei Schwangeren vor.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Crovalimab in die Muttermilch übergeht. Es ist bekannt, dass humanes IgG1 in die Muttermilch übergeht. Ein Risiko für den gestillten Säugling kann nicht ausgeschlossen werden.

Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob die Behandlung mit Piasky zu unterbrechen ist, wobei der Nutzen des Stillens für den Säugling und der Nutzen der Behandlung für die Mutter zu berücksichtigen sind.

Fertilität

Es liegen keine klinischen Daten zur Wirkung von Crovalimab auf die Fertilität beim Menschen vor. Tierexperimentelle Daten aus Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe zeigten keine Auswirkungen auf die männlichen oder weiblichen Fortpflanzungsorgane (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Ungeöffnete Durchstechflasche

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C). Nicht einfrieren. Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen der verdünnten Lösung zur i.v. Infusion und der unverdünnten Lösung zur s.c. Injektion, siehe Abschnitt 6.3 der Fachinformation.

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

- Leitfaden für medizinisches Fachpersonal
- Leitfaden für Patienten/Betreuungspersonen
- Patientenpass
- Erinnerung an die Impfung/Auffrischungsimpfung für med. Fachpersonal