

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Crovalimab (Piasky®)

Roche Pharma AG

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 12.09.2024

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|---|----------|
| Tabellenverzeichnis | 2 |
| Abbildungsverzeichnis | 3 |
| Abkürzungsverzeichnis | 4 |
| 2 Modul 2 – allgemeine Informationen..... | 5 |
| 2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel | 5 |
| 2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel..... | 5 |
| 2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels | 6 |
| 2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete..... | 9 |
| 2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht..... | 9 |
| 2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete..... | 9 |
| 2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 | 10 |
| 2.4 Referenzliste für Modul 2 | 10 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|---|--------------|
| Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel | 5 |
| Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel | 6 |
| Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht | 9 |
| Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels | 10 |

Abbildungsverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| Abbildung 2-1: Recyclingmechanismus von Crovalimab | 8 |

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).

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|---|
| ATC-Code | Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code |
| C5 | Komplementfaktor C5 |
| C5i | C5-Inhibitor |
| CD55/ DAF | Decay accelerating factor |
| CD59/ MIRL | Membrane inhibitor of reactive lysis |
| FcRn | neonataler Fc-Rezeptor |
| GPI | Glycosylphosphatidylinositol |
| PNH | Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie |
| PIG-A | Phosphatidylinositol-N-Acetylglucosaminyltransferase Untereinheit A |
| PZN | Pharmazentralnummer |
| SNP | Single nucleotide polymorphism |
| s.c. | subkutan |

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

| | |
|---------------------|-------------------|
| Wirkstoff: | Crovalimab |
| Handelsname: | Piasky® |
| ATC-Code: | L04AJ07 |

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

| Pharmazentralnummer (PZN) | Zulassungsnummer | Wirkstärke | Packungsgröße |
|---------------------------|------------------|-------------|--|
| 18675069 | EU/1/24/1848/001 | 340 mg/2 ml | Jede Packung enthält 1 Durchstechflasche |

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Crovalimab (Piasky[®]) ist ein humanisierter, monoklonaler Anti-C5-Antikörper, der seit dem 22. August 2024 als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab 12 Jahren mit einem Gewicht von mindestens 40 kg mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH) zugelassen ist. Crovalimab kann sowohl bei Patienten mit Hämolyse mit klinischen Symptomen, die auf eine hohe Krankheitsaktivität hinweisen, als auch bei Patienten, die nach mindestens 6 Monaten Behandlung mit einem Inhibitor der Komplementkomponente 5 (C5) klinisch stabil sind, angewendet werden (1).

Crovalimab wird subkutan (s.c.) als Injektion verabreicht, die Abstände zwischen den einzelnen Applikationen betragen vier Wochen. Diese längeren Abstände zwischen den Dosierungen werden durch die hochkonzentrierte Formulierung in Kombination mit einem Recyclingmechanismus, durch den die terminale Halbwertszeit verlängert wird, ermöglicht. Bisherige Therapien im Anwendungsgebiet hingegen müssen zweimal wöchentlich s.c. per Spritzeninfusionspumpe oder alle zwei bzw. acht Wochen intravenös verabreicht werden und gehen dadurch in der Regel mit häufigen Arztbesuchen und einer ständigen Präsenz dieser chronischen Erkrankung einher (2–4). Ebenfalls steht eine orale Therapie zur Verfügung, die eine zweimal tägliche Einnahme erfordert (5).

Durch die vierwöchentliche leicht zu handhabende subkutane Gabe von Crovalimab haben die Patienten den Vorteil einer höheren Flexibilität und Selbstbestimmtheit in ihrer lebenslangen Behandlung der PNH. Nach einer Einweisung in die s.c. Injektionstechnik ist zudem die Selbstapplikation durch den Patienten zu Hause möglich.

Kurze Übersicht zur Pathogenese der PNH

Die PNH ist eine sehr seltene, erworbene, klonale Erkrankung der hämatopoetischen Stammzellen, die vor allem durch Komplement-vermittelte intravaskuläre Hämolyse, schwere Thrombophilie und Knochenmarkversagen gekennzeichnet ist (6, 7).

Bei der PNH erwerben eine oder mehrere pluripotente hämatopoetische Stammzellen des Knochenmarks eine somatische Mutation im Phosphatidylinositol-N-Acetylglucosaminyltransferase Untereinheit A- (PIG-A-) Gen (8, 9).

Durch die PIG-A-Mutation kann die Biosynthese von Glycosylphosphatidylinositol- (GPI-) Ankern nicht erfolgen, mit denen verschiedene Oberflächenproteine in der Zellmembran verankert werden (9). In der Konsequenz fehlen auf der Zelloberfläche dieser hämatopoetischen Vorläuferzellen bzw. auf deren Nachkommen (Erythrozyten, Granulozyten, Monozyten, Thrombozyten und Lymphozyten) alle GPI-verankerten Proteine, die normalerweise auf diesen Zellen exprimiert werden, darunter auch die beiden komplementregulierenden Oberflächenproteine CD55 (DAF, Decay accelerating factor = Komplementzerfallbeschleunigender Faktor) und CD59 (MIRL, Membrane inhibitor of reactive lysis) (10–12). Durch ihr Fehlen können die betroffenen Blutzellen die Komplementaktivierung nicht physiologisch regulieren und sind der Komplement-vermittelten Zellyse gegenüber sehr anfällig. Bei einer Aktivierung des Komplementsystems bedingt ihr Fehlen auf Erythrozyten die terminale Komplement-vermittelte intravaskuläre Hämolyse, die zur klassischen Symptomatik der PNH, wie Anämie, Fatigue, Hämoglobinurie oder Thrombosen führt. Eine ausführliche Beschreibung der Erkrankung findet sich in Modul 3.

Wirkweise Crovalimab

Der humanisierte, monoklonale Antikörper Crovalimab bindet mit hoher Affinität an das Komplementsystemprotein C5 und blockiert so dessen Spaltung in die Untereinheiten C5a und C5b. Dadurch wird die Bildung des terminalen Komplementkomplexes C5b9 und folglich die terminale Komplement-vermittelte intravaskuläre Hämolyse verhindert.

Crovalimab zeichnet sich durch die nachfolgenden Eigenschaften aus:

- Hochkonzentrierte Formulierung, so dass kleine Volumina von 2 x 2 ml appliziert werden können;
- Lange terminale Halbwertszeit von etwa 58,7 Tagen (13). Entscheidend hierfür ist die innovative Antikörper-Recycling-Technologie, die auf der pH-Wert-abhängigen Bindungsaffinität von Crovalimab beruht (schematisch in Abbildung 2-1 dargestellt): Crovalimab bindet im neutralen pH-Wert des Plasmas hochaffin an sein Target C5. Nach erfolgter Antigenbindung findet die Internalisierung des Crovalimab/C5-Komplexes statt. Im sauren Milieu der Endosomen kann C5 vom Antikörper dissoziieren, ohne dass dessen Bindungsfähigkeit im neutralen pH-Wert des Plasmas beeinträchtigt wird. Das freigesetzte C5 wird lysosomal abgebaut, wohingegen der freie Antikörper durch seine hohe Affinität an den neonatalen Fc-Rezeptor (FcRn) im Endosom dem Abbau entgeht und wieder in das Plasma entlassen wird. Dort kann er erneut weitere freie C5-Moleküle binden und neutralisieren. Die Antikörper-Recycling-Technologie verlängert die Plasmazirkulation von Crovalimab und damit die Dauer der Komplementblockade (14, 15). Im Vergleich zu anderen C5-Inhibitoren (C5i), Eculizumab (Soliris®) und Ravulizumab (Ultomiris®), bindet Crovalimab an ein anderes Epitop von C5. Dadurch bindet und hemmt Crovalimab neben dem Wildtyp C5 auch weitere C5-Varianten, einschließlich Arg855His (und auch V145I, R449G, V802I, R928Q, D966Y, S1310N und E1437D) (14, 16, 17). PNH-Patienten mit der C5-

Variante Arg855His sprechen beispielsweise nicht auf die bisherigen C5-Inhibitoren an, da der Polymorphismus (SNP, Single nucleotide polymorphism) das Epitop betrifft, an das beide C5i binden (17, 18).

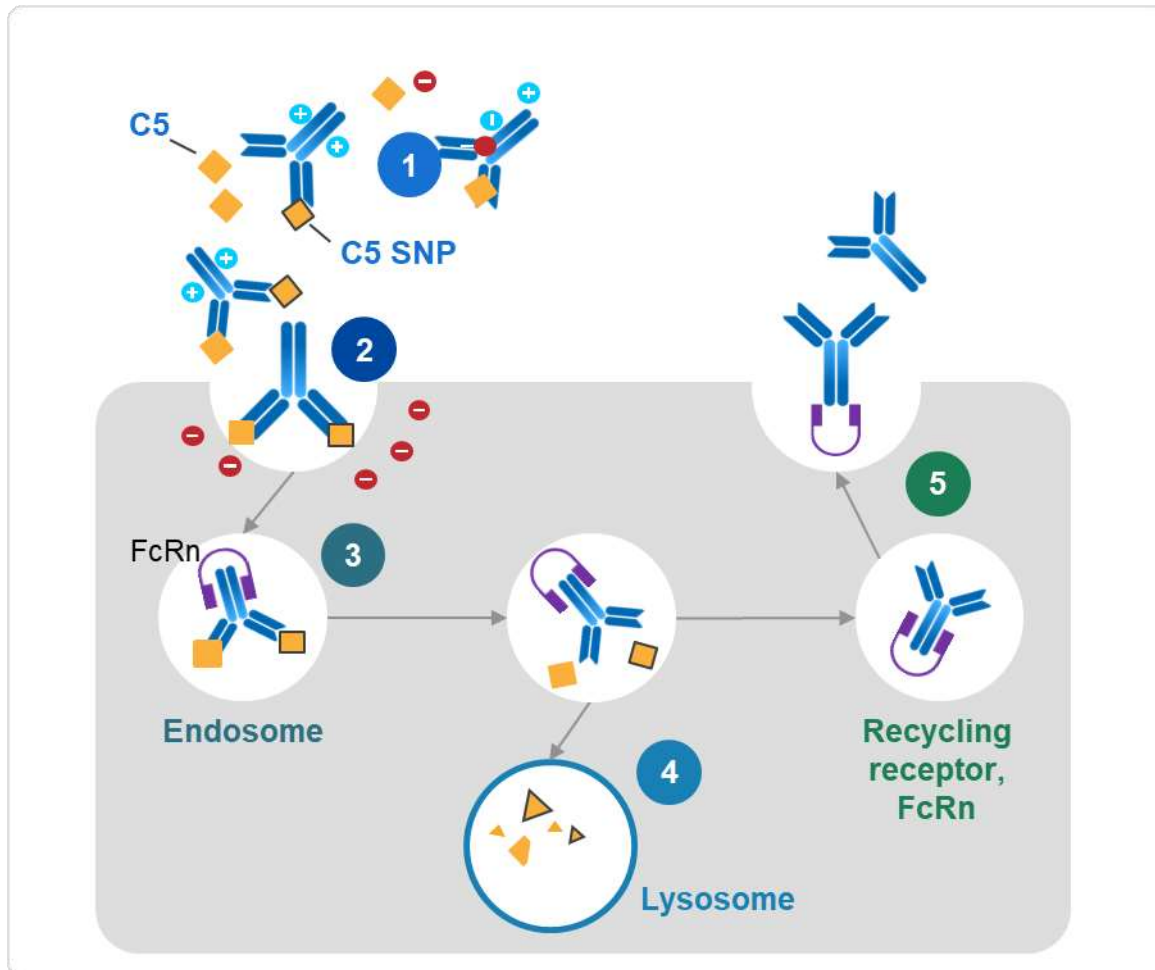


Abbildung 2-1: Recyclingmechanismus von Crovalimab

Modifiziert nach (19)

Zusammengefasst ermöglichen die innovative Antikörper-Recycling-Technologie sowie das geringe Injektionsvolumen eine s.c. Applikation – sogar als Selbstapplikation – mit einer niedrigen Dosierungsfrequenz alle vier Wochen. Mit Crovalimab steht somit eine neue Behandlungsmöglichkeit mit für Behandler wie auch Patienten deutlich vereinfachter Anwendung zur Verfügung.

Die Vorteile von Crovalimab sind für Patienten direkt spürbar, da sie durch die Möglichkeit der Selbstverabreichung von s.c. Injektionen zu Hause die Flexibilität zurückerhalten, ihre Krankheit zu kontrollieren und die Therapie gleichzeitig besser in ihren täglichen Ablauf integrieren zu können.

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. 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, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

| Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen) | orphan (ja / nein) | 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 | Nein | 22. August 2024 | A |
| a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. | | | |

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die dargestellten Informationen wurden der Fachinformation von Crovalimab entnommen (1).

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Der Wirkmechanismus von Crovalimab wurde dargestellt auf Basis der Fachinformation sowie Sekundärliteratur, welche durch eine orientierende Literatursuche identifiziert wurde (siehe Referenzliste).

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Roche Pharma AG. Fachinformation Crovalimab: Stand: August 2024. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/024446/piasky-r> [aufgerufen am: 30.08.2024].
2. Alexion Europe SAS. Fachinformation Soliris: Stand: Juli 2023. URL: <https://www.fachinfo.de/api/public/fachinfo/pdf/010559> [aufgerufen am: 22.07.2024].

3. Alexion Europe SAS. Fachinformation ULTOMIRIS: Stand: Juli 2023. URL: <https://www.fachinfo.de/api/public/fachinfo/pdf/022477> [aufgerufen am: 22.07.2024].
4. Swedish Orphan Biovitrum AB. Fachinformation ASPAVELI: Stand: Mai 2024. URL: <https://www.fachinfo.de/api/public/fachinfo/pdf/023594> [aufgerufen am: 22.07.2024].
5. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation FABHALTA® 200 mg Hartkapseln: Stand: Mai 2024. URL: <https://www.fachinfo.de/api/public/fachinfo/pdf/024357> [aufgerufen am: 19.07.2024].
6. Hillmen P, Lewis SM, Bessler M, Luzzatto L, Dacie JV. Natural history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med*; 333(19):1253–8, 1995. doi: 10.1056/NEJM199511093331904.
7. Schrezenmeier H, Röth A, Araten DJ, Kanakura Y, Larratt L, Shammo JM et al. Baseline clinical characteristics and disease burden in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH): updated analysis from the International PNH Registry. *Ann Hematol*; 99(7):1505–14, 2020. doi: 10.1007/s00277-020-04052-z.
8. Oni SB, Osunkoya BO, Luzzatto L. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: evidence for monoclonal origin of abnormal red cells. *Blood*; 36(2):145–52, 1970.
9. Takeda J, Miyata T, Kawagoe K, Iida Y, Endo Y, Fujita T et al. Deficiency of the GPI anchor caused by a somatic mutation of the PIG-A gene in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Cell*; 73(4):703–11, 1993. doi: 10.1016/0092-8674(93)90250-t.
10. Risitano AM, Rotoli B. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: pathophysiology, natural history and treatment options in the era of biological agents. *Biologics*; 2(2):205–22, 2008. doi: 10.2147/btt.s1420.
11. Nicholson-Weller A, Spicer DB, Austen KF. Deficiency of the complement regulatory protein, "decay-accelerating factor," on membranes of granulocytes, monocytes, and platelets in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med*; 312(17):1091–7, 1985. doi: 10.1056/NEJM198504253121704.
12. Yamashina M, Ueda E, Kinoshita T, Takami T, Ojima A, Ono H et al. Inherited complete deficiency of 20-kilodalton homologous restriction factor (CD59) as a cause of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med*; 323(17):1184–9, 1990. doi: 10.1056/NEJM199010253231707.
13. Buatois S, Benkali K, Henrich A, Jaminion F, Zhang Y, Sostelly A et al. Pharmacokinetic Characterization and Exposure-Response Relationship of Crovalimab in the COMPOSER and COMMODORE 3 Trials of Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH). *Blood*; 140(Supplement 1):2918–20, 2022. doi: 10.1182/blood-2022-158244.
14. Fukuzawa T, Sampei Z, Haraya K, Ruike Y, Shida-Kawazoe M, Shimizu Y et al. Long lasting neutralization of C5 by SKY59, a novel recycling antibody, is a potential therapy for complement-mediated diseases. *Sci Rep*; 7(1):1080, 2017. doi: 10.1038/s41598-017-01087-7.

15. Sampei Z, Haraya K, Tachibana T, Fukuzawa T, Shida-Kawazoe M, Gan SW et al. Antibody engineering to generate SKY59, a long-acting anti-C5 recycling antibody. *PLoS One*; 13(12):e0209509, 2018. doi: 10.1371/journal.pone.0209509.
16. Nishimura J-I, Usuki K, Ramos J, Ichikawa S, Buri M, Kiialainen A et al. Crovalimab for treatment of patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria and complement C5 polymorphism: Subanalysis of the phase 1/2 COMPOSER study. *Br J Haematol*; 198(3):e46-e50, 2022. doi: 10.1111/bjh.18274.
17. Nishimura J-I, Yamamoto M, Hayashi S, Ohyashiki K, Ando K, Brodsky AL et al. Genetic variants in C5 and poor response to eculizumab. *N Engl J Med*; 370(7):632–9, 2014. doi: 10.1056/NEJMoa1311084.
18. Lee JW, Sicre de Fontbrune F, Wong Lee Lee L, Pessoa V, Gualandro S, Füreder W et al. Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in adult patients with PNH naive to complement inhibitors: the 301 study. *Blood*; 133(6):530–9, 2019. doi: 10.1182/blood-2018-09-876136.
19. Igawa T, Mimoto F, Hattori K. pH-dependent antigen-binding antibodies as a novel therapeutic modality. *Biochim Biophys Acta*; 1844(11):1943–50, 2014. doi: 10.1016/j.bbapap.2014.08.003.