

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Crovalimab (Piasky®)

Roche Pharma AG

Modul 3 A

*Erwachsene und pädiatrische Patienten ab 12 Jahren
mit einem Gewicht von mindestens 40 kg mit
paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Stand: 12.09.2024

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen.....	7
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	10
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	11
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	12
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	12
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	24
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	26
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	32
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	33
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	34
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2	37
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	45
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer	45
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	48
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	49
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	51
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	54
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen	55
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	57
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3	59
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	62
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	62
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	74
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	75
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	78
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	83
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	83
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4	84
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	85

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.586

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Indikation für durchflusszytometrische PNH-Testung	20
Tabelle 3-2: Erworbene, Coombs-negative hämolytische Anämie (ohne Zeichen einer mikroangiopathischen hämolytischen Anämie)	20
Tabelle 3-3: Tabellarische Übersicht über die Modellschritte.....	30
Tabelle 3-4: Geschätzte Entwicklung der Zielpopulation für die Jahre 2025 bis 2029	31
Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation in 2024	32
Tabelle 3-6: Tabellarische Übersicht zur Schätzung der Patienten in der GKV	33
Tabelle 3-7: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	34
Tabelle 3-8: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	46
Tabelle 3-9: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	47
Tabelle 3-10: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	48
Tabelle 3-11: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	50
Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	52
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	53
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	54
Tabelle 3-15: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	55
Tabelle 3-16: Dosierungsschema von Piasky basierend auf dem Körpergewicht	63
Tabelle 3-17: Aufbewahrungsbedingungen für die unter aseptischen Bedingungen zubereitete Infusionslösung	71
Tabelle 3-18: Dosisbeispiel Volumenbestimmung	73
Tabelle 3-19: Zusammenfassende Tabelle der Pharmakovigilanzaktivitäten und Aktivitäten zur Risikominimierung nach Sicherheitsbedenken	78
Tabelle 3-20: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	85

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Therapiealgorithmus paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie.....	21
Abbildung 3-2: Flussdiagramm zur Übersicht der einzelnen Schritte des epidemiologischen Modells.	28

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
AA	Aplastische Anämie
ABS	Acrylnitril-Butadien-Styrol
ADA	Anti-Wirkstoff-Antikörper (Antidrug antibodies)
CYP	Cytochrom-P450
DAF	Komplementzerfall-beschleunigender Faktor (Decay accelerating factor)
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie
DTDC	Drug-Target-Drug-Complex
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EMA	Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EPAR	European Public Assessment Report
EPAR-PI	European Public Assessment Report – Product Information
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GPI	Glycosylphosphatidylinosital
i.v.	intravenös
IFN γ	Interferon- γ
IgG	Immunglobulin G
IU	International Unit
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
KG	Körpergewicht
LDH	Laktatdehydrogenase
MAK	Membranangriffskomplex
MIRL/CD59	Membrane inhibitor of reactive lysis
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
mg	Milligramm
ml	Milliliter
NO	Stickstoffmonoxid
PBD	Polybutadien

PC	Polycarbonat
PE	Polyethylen
PIG-A	Phosphatidylinositol N-Acetylglucosaminyltransferase Untereinheit A
PNH	Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie
PO	Polyolefine
PP	Polypropylen
PPQ	Patient preference questionnaire
PTFE	Polytetrafluorethylen
PVC	Polyvinylchlorid
RMP	Risikomanagement-Plan
s.c.	subkutan
SGB	Sozialgesetzbuch
TNF α	Tumornekrosefaktor- α
ULN	Obergrenze des Normalbereichs (Upper limit of normal)
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie
μm	Mikrometer

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind 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 nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Das Anwendungsgebiet für das vorliegende Modul 3A des Dossiers lautet:

„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 (1).“

Die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für das oben genannte Anwendungsgebiet wurde vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) wie folgt bestimmt: Eculizumab oder Ravulizumab (2). Im vorliegenden Dossier wird Eculizumab als zVT herangezogen.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Ein Beratungsgespräch nach §8 AM-NutzenV zum Thema der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat am 23. August 2023 mit dem G-BA stattgefunden. Die Beratung bezog sich auf das oben genannte Anwendungsgebiet. Die zVT im Anwendungsgebiet wurde vom G-BA bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit PNH wie folgt bestimmt: Eculizumab oder Ravulizumab (2).

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 (2).

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 (2).

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 (3, 4).

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

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Beratung durch den G-BA am 23. August 2023 und die Niederschrift zum Beratungsgespräch vom 30. Oktober 2023, sowie die Stellungnahmen der Fachgesellschaften zur Beratung waren Grundlage für die Benennung der zVT im vorliegenden Dossier (2).

Es erfolgte ein Abgleich mit den Angaben in indikationsrelevanten Leitlinien sowie Fachinformationen indikationsrelevanter Medikamente in ihrer jeweils aktuell gültigen Fassung (5–8).

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 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. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2023-B-152 Crovalimab zur Behandlung von Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie, 2023.
3. F. Hoffmann-La Roche Ltd. Primary CSR - Study BO42161: A Phase III, Randomized, Open-Label, Active-Controlled, Multicenter Study Evaluating the Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Efficacy of Crovalimab versus Eculizumab in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) Currently Treated with Complement Inhibitors: Report No. 1109894. April, 2023; 2023.
4. F. Hoffmann-La Roche Ltd. Primary CSR - Study BO42162: A Phase III, Randomized, Open-Label, Active-Controlled, Multicenter Study Evaluating The Efficacy And Safety Of Crovalimab Versus Eculizumab In Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) Not Previously Treated With Complement Inhibitors: Report No. 1109893. April, 2023; 2023.
5. Alexion Europe SAS. Fachinformation Soliris: Stand: Juli 2023. URL: <https://www.fachinfo.de/api/public/fachinfo/pdf/010559> [aufgerufen am: 22.07.2024].
6. Alexion Europe SAS. Fachinformation ULTOMIRIS: Stand: Juli 2023. URL: <https://www.fachinfo.de/api/public/fachinfo/pdf/022477> [aufgerufen am: 22.07.2024].
7. Swedish Orphan Biovitrum AB. Fachinformation ASPAVELI: Stand: Mai 2024. URL: <https://www.fachinfo.de/api/public/fachinfo/pdf/023594> [aufgerufen am: 22.07.2024].
8. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO). Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH): ICD-10: D59.5, Stand Juni 2023. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/paroxysmale-naechtlische-haemoglobinurie-pnh/@@guideline/html/index.html> [aufgerufen am: 11.12.2023].

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

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 (1).

Weltweit beträgt die Inzidenz 1–1,5 Erkrankte pro 1 Million Einwohner (2). Die Erkrankung betrifft alle Ethnien und kommt in allen Altersgruppen vor, tritt bei Kindern jedoch nur sehr selten auf (3–5). Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 30–40 Jahren. Beide Geschlechter sind etwa gleichhäufig betroffen (6).

Ätiologie und Pathogenese der PNH

Bei der PNH erwerben eine oder mehrere pluripotente hämatopoetische Stammzellen des Knochenmarks eine somatische Mutation im Phosphatidylinositol N-Acetylglucosaminyltransferase Untereinheit A- (PIG-A-) Gen (7–9). Das Genprodukt, die Phosphatidylinositol N-Acetylglucosaminyltransferase (Untereinheit A), katalysiert den ersten Schritt der Biosynthese der Glycosylphosphatidylinositol- (GPI-) Anker (7), mit denen verschiedene Oberflächenproteine in der Zellmembran verankert werden (7, 9). Durch die PIG-A-Mutation fehlen den betroffenen Zellen die GPI-Anker in der Zellmembran bzw. je nach PIG-A-Genotyp ist das Ausmaß ihrer Expression stark beeinträchtigt. In der Konsequenz kommt es bei den betroffenen hämatopoetischen Vorläuferzellen bzw. bei deren Nachkommen (Erythrozyten, Granulozyten, Monozyten, Thrombozyten und Lymphozyten) zu einem Verlust bzw. Mangel aller GPI-verankerten Proteinen, die normalerweise auf diesen Zellen exprimiert werden. Unter diesen Zelloberflächenproteinen, die mittels GPI-Ankern in der Zellmembran festgehalten werden, sind auch die beiden essentiellen komplementregulierenden Oberflächenproteine CD55 (DAF, Decay accelerating factor = Komplementzerfallbeschleunigender Faktor) und CD59 (Protectin; MIRL, Membrane inhibitor of reactive lysis) (10–12). Beide Komponenten hemmen das Komplementsystem bzw. die Insertion des terminalen Membranangriffskomplexes (MAK; C5b-C9) und schützen so normalerweise die Zelle vor dem körpereigenen Komplementsystem.

Exkurs: Das Komplementsystem selbst ist Teil des angeborenen Immunsystems und besteht aus einer großen Anzahl verschiedener Plasmaproteine. Neben seiner Funktion beim Schutz vor Infektionen, bildet es eine wichtige Schnittstelle zwischen angeborenem und erworbenem Immunsystem und bei der Entfernung von Immunkomplexen und apoptotischen Zellen. Vor Infektionen schützt es auf drei Arten: Erstens erzeugt es eine große Anzahl aktivierter Komplementproteine, die kovalent an Krankheitserreger binden und sie für die Aufnahme durch Phagozyten mit Komplementrezeptoren opsonisieren. Zweitens wirken die kleinen Fragmente einiger Komplementproteine als Chemoattraktoren, um mehr Phagozyten an den Ort der Komplementaktivierung zu locken und diese zu aktivieren. Drittens schädigen die terminalen Komplementkomponenten bestimmte Bakterien, indem sie Poren in der Bakterienmembran erzeugen. Die Aktivierung des Komplementsystems erfolgt kaskadenartig über drei verschiedene Wege. Es gibt den klassischen Komplementweg, den alternativen Komplementweg und den Lektinweg. Alle drei Aktivierungswege laufen zusammen und führen schließlich zur Bildung des MAK (C5b-C9). Das Komplementsystem ist eng reguliert, um eine unkontrollierte Aktivierung zu verhindern (13).

Fehlen die komplementregulierenden Oberflächenproteine CD55 und CD59, so können die betroffenen Blutzellen mit PIG-A-Mutation die Komplementaktivierung nicht physiologisch regulieren. Sie sind somit der Komplement-vermittelten Zellyse gegenüber sehr anfällig. Bei einer Aktivierung des Komplementsystems in Folge einer Infektion oder anderen Ereignissen, die eine Komplementaktivierung triggern, kommt es zur Lyse der PIG-A-defizienten hämatopoetischen Zellen, insbesondere von Erythrozyten. Bei der PNH werden also primär Erythrozyten durch eine unregulierte Aktivierung des Komplementsystems zerstört, was zu der charakteristischen chronischen Hämolyse führt (12, 14, 15). Diese Hämolyse kann intravasal, durch den terminalen MAK bedingt, oder extravasal, vor allem in der Leber und Milz durch einen sogenannten „tick-over“-Weg (C3-vermittelte Opsonisierung der Erythrozyten mit anschließender Phagozytose), stattfinden (16). Die chronische (intravasale) Hämolyse bedingt die typische PNH-assoziierte Symptomatik (siehe unten) (2). Die GPI-defizienten Zellen werden je nach Menge der GPI-Expression in drei Gruppen eingeteilt: PNH-Zellen des Typ III exprimieren gar kein GPI und sind für die Komplement-vermittelte Hämolyse am anfälligsten; Erythrozyten des Typ II haben eine verminderte GPI-Expression und sind ebenfalls anfällig für die Komplement-vermittelte Hämolyse und Zellen des Typ I weisen eine normale GPI-Expression auf (17).

Die Zellen mit PIG-A-Mutation werden auch als „PNH-Klone“ bezeichnet; die Klonegröße gibt entsprechend den prozentualen Anteil GPI-defizienter Zellen im peripheren Blut an (18).

PIG-A ist auf dem X-Chromosom (Xp22.1) lokalisiert. Da Männer nur ein X-Chromosom haben und bei Frauen nur eines der beiden X-Chromosomen aktiv ist, reicht eine somatische Mutation aus, um eine GPI-Defizienz in den meisten PNH-Patienten auszulösen. Dennoch weisen mindestens 20 % der PNH-Patienten mindestens zwei somatische PIG-A-Mutationen auf, die jeweils einen einzelnen PNH-Klon darstellen. In der Regel ist einer dieser beiden PNH-Klone vorherrschend (19–21).

PIG-A-Mutationen und damit GPI-defiziente Zellen können auch bei gesunden Erwachsenen entstehen und sind mittels hochsensitiver Methoden im peripheren Blut nachweisbar (0,001–0,005 % der Granulozyten) (22, 23). Diese wachsen jedoch nicht hoch, da die GPI-defizienten Zellen intrinsisch keinen Wachstumsvorteil gegenüber normalen Stammzellen haben (24–26). Um zu einer klinisch manifesten PNH zu führen, muss der GPI-defiziente Klon expandieren. Der vollständige Mechanismus, der zur Expansion des PNH-Klons führt, ist nicht abschließend geklärt. Es spielen jedoch sowohl extrinsische, als auch intrinsische Faktoren bei der klonalen Expansion eine Rolle, die sich nicht gegenseitig ausschließen. Bei der klonalen Selektion durch extrinsische Faktoren (z. B. bei aplastischer Anämie (AA), apoptotischer Stress wie beispielsweise Hypersensitivität gegenüber dem Tumornekrosefaktor- α (TNF α) oder Interferon- γ (IFN γ), Immunsuppression, T-Zell vermittelte Autoimmunerkrankungen) führt ein erhöhter Selektionsdruck auf normale hämatopoetische Stammzellen zum Wachstumsvorteil der Stammzellen mit PIG-A-Mutation (27, 28). Erlangen diese mutierten hämatopoetischen Stammzellen weitere genetische und epigenetische Alterationen, kann dies intrinsisch zu einem Überlebens- und Wachstumsvorteil führen (29, 30).

Pathophysiologie der PNH

Bei der Komplement-vermittelten Hämolyse werden Erythrozyten zerstört, wodurch in großem Maße Hämoglobin in das Blutplasma freigesetzt wird. Normalerweise gibt es verschiedene sogenannte Clearance-Mechanismen, um das freie Hämoglobin bzw. das Häm als sauerstoffbindende Komponente des Hämoglobins abzubauen. Durch die chronische Hämolyse oder bei hämolytischen Krisen, ist die Kapazität dieser Mechanismen jedoch erschöpft und die Konzentration an freiem Hämoglobin und Häm steigt an. Dadurch kann das im Plasma angereicherte freie Hämoglobin mit hoher Affinität Stickstoffmonoxid (NO) binden. So wird in hohem Maß freies NO im Blut verbraucht und steht für seine eigentliche Funktion nicht mehr zur Verfügung (31, 32). NO spielt jedoch eine wichtige Rolle bei der Signaltransduktion des Gefäß- und Nervensystems und ist zum Beispiel für die Relaxation der glatten Muskulatur verantwortlich, verhindert die Thrombozytenaggregation und somit Thrombosen (33). Der durch das freie Hämoglobin verursachte Mangel an NO führt zu einer erhöhten Thromboseneigung, Gefäßverengung sowie Glattmuskeldystonien, was sich in Bauch- sowie Rückenschmerzen und erektiler Dysfunktion äußern kann (32). Die Hämolyse führt zudem zu einem Anstieg der Laktatdehydrogenase (LDH)-Werte. LDH wird dabei direkt aus den zerstörten Erythrozyten ins Serum freigesetzt und ist daher ein unmittelbarer Indikator für die intravasale Hämolyse (34).

Die chronische Hämolyse und der durch sie verursachte Mangel an NO führt somit zu den PNH-typischen Krankheitssymptomen (32).

Klassifikation der PNH

Die PNH wird gemäß den Empfehlungen der „International PNH Interest Group“ in drei Kategorien eingeteilt (17):

- 1) Klassische PNH;
- 2) PNH im Kontext eines anderen primären Knochenmarkversagens;
- 3) Subklinische PNH.

Zu 1) Klassische PNH

Die klassische PNH umfasst hämolytische und/oder thrombotische Patienten ohne Hinweise auf eine Knochenmarkserkrankung. Die LDH-Werte sind deutlich erhöht und häufig kommt es zu Episoden makroskopischer Hämoglobinurie. Der PNH-Klon (d. h. die Zellen mit PIG-A-Mutation) ist groß (> 50 %), die Leukozyten- und Thrombozytenanzahl ist normal (17).

Zu 2) PNH im Kontext eines anderen primären Knochenmarkversagens

In Abgrenzung zur klassischen hämolytischen PNH kann ein PNH-Klon auch im Kontext einer weiteren Knochenmarkserkrankung diagnostiziert werden. In der Regel ist bei der PNH im Kontext eines anderen primären Knochenmarkversagens der vorliegende PNH-Klon kleiner (< 10 %), so dass die intravasale Hämolyse nicht wesentlich zur zugrundeliegenden Anämie beiträgt. Die häufigste Form der Knochenmarkserkrankung in Assoziation mit einer PNH ist die erworbene AA, eine T-Zell-vermittelte Autoimmunerkrankung mit Knochenmarkversagen. Seltener kommt die PNH in Assoziation mit einem myelodysplastischen Syndrom (MDS) mit niedrigem Risiko oder anderen Myelopathien (z. B. Myelofibrose) vor (17).

Bei Patienten mit erworbener AA liegt das Risiko zur Entwicklung einer klinischen PNH in Abhängigkeit von der initialen Klongröße bei 15–25 %. Über die Hälfte der Patienten weisen bereits zur Diagnosestellung einen PNH-Klon auf (35–37). Die klonale Expansion der PNH-Klone wird vor allem durch das immunvermittelte Knochenmarkversagen oder auch durch sekundäre proliferative Mutationen innerhalb einer hämatopoetischen PNH-Stamm- und Vorläuferzelle gefördert. Zudem wird je nach Ausprägung der AA diese u. a. mit Immunsuppressiva behandelt. Auch dadurch kann eine spätere klonale Expansion der PNH-Klone begünstigt werden. Daher erfolgt bei Patienten mit AA alle zwölf Monate eine Verlaufskontrolle zur Überprüfung der Klongröße (1).

Patienten mit AA haben normalerweise sehr kleine Granulozyten-PNH-Klone und weisen nur selten Symptome einer PNH auf. Bei fehlender intravasaler Hämolyse und wenn die Anämie rein aufgrund des Knochenmarkversagens besteht, profitieren Patienten mit AA nicht von Komplementinhibitoren. Entwickeln Patienten mit erworbener AA eine manifeste hämolytische PNH, die typischerweise mit ausgedehnteren PNH-Klongrößen und weiteren PNH-assoziierten Symptomen, einschließlich eines hohen Thromboserisikos, einhergeht, profitieren auch diese Patienten von einem Komplementinhibitor (1). Bei der Beurteilung von Patienten, die zwischen diesen Extremen liegen, ist ein individueller Ansatz erforderlich, und es wird empfohlen, sie an ein tertiäres Versorgungszentrum zu überweisen, das über Fachwissen in der Behandlung von PNH und AA verfügt (38).

Zu 3) Subklinische PNH

Die subklinische PNH umfasst alle Patienten, die nicht den anderen beiden Gruppen zugeordnet werden können. Die Patienten haben weder klinische noch biochemische Anzeichen einer intravasalen Hämolyse. Sie haben keine Thromboseneigung und der PNH-Klon ist sehr klein (< 10 % der Granulozyten) (17).

Klinische Manifestation und Krankheitsverlauf der PNH

Die PNH ist eine chronische Erkrankung, die klinisch variabel verlaufen kann und nicht heilbar ist. Auch der zeitliche Verlauf ist sehr unterschiedlich. Bevor erste Therapien verfügbar waren, verstarben die meisten Patienten innerhalb von 10–20 Jahren nach Diagnosestellung. Thrombosen waren dabei für 40–67 % der Todesfälle mit bekannter Ursache bei PNH-Patienten verantwortlich (17, 39–42).

Die meisten PNH-Patienten haben mindestens ein PNH-assoziiertes Symptom. In der größten dokumentierten Kohorte von PNH-Patienten, im „International PNH Registry“, waren die am häufigsten im Zusammenhang mit der PNH berichteten Symptome: Fatigue (80 %), Dyspnoe (64 %), Kopfschmerzen (63 %) Hämoglobinurie (62 %), abdominelle Schmerzen (44 %), erektile Dysfunktion (38 % der männlichen Patienten) und Brustschmerzen (33 %). Schwerwiegende Komplikationen, wie Thrombosen (bei 16 % in der Anamnese) und Nierenfunktionsstörungen (bei 14 % in der Anamnese) treten ebenfalls bei PNH-Patienten auf (43). Im Allgemeinen geht man davon aus, dass die Größe des PNH-Klons in den meisten Fällen mit der Schwere der Symptomatik korreliert: Patienten mit kleinen PNH-Klonen haben keine bis wenige Symptome und müssen nicht behandelt werden, wohingegen Patienten mit großen PNH-Klonen oft massiv durch die chronische Komplement-vermittelte intravasale Hämolyse beeinträchtigt sind (17, 43, 44).

Intravasale Hämolyse

Das Leitsymptom der PNH ist die intravasale Hämolyse. Ihr Umfang ist abhängig von der Anzahl GPI-defizienter Erythrozyten, die durch den Mangel an CD55 und CD59 auf ihrer Oberfläche vor der Komplement-vermittelten Hämolyse nicht geschützt sind. Unbehandelt kommt es zur chronischen Hämolyse mit Episoden hämolytischer Krisen. Bei einer hämolytischen Krise kommt es zu einer plötzlich eintretenden, massiven Hämolyse, die durch komplementaktivierende Ereignisse, wie bspw. Infektionen, ausgelöst werden können.

Kommt es unter einer komplementinhibierenden Therapie zu einer Hämolyse spricht man von einer „Durchbruchhämolyse“. Hierbei kommt es zu einem erneuten Auftreten der hämolytischen Krankheitsaktivität. Diese kann ebenso wie die hämolytische Krise durch eine externe Aktivierung des Komplementsystems (z. B. Infektionen) oder eine nicht adäquate Komplementinhibierung ausgelöst werden (45).

Anämie

Die Anämie bei der PNH hat multifaktorielle Ursachen und kann aus einer Kombination der Hämolyse und des Knochenmarkdefektes entstehen. Bei der klassischen PNH wird die häufig

moderate bis schwere Anämie hauptsächlich durch die intravasale Hämolyse verursacht, die mit erhöhter Retikulozytenzahl und deutlich erhöhten LDH-Leveln einhergeht. Bei PNH-Patienten, bei denen begleitend ein Knochenmarkversagen vorliegt (beispielsweise beim sogenannten AA/PNH-Syndrom (AA/PNH)) spielt das zugrunde liegende Knochenmarkversagen die größere Rolle bei der Entstehung der Anämie (44). Das Knochenmark ist in diesen Fällen hypozellulär, es findet sich ein kleinerer Prozentsatz an PNH-Klonen (Granulozyten), niedrigere Retikulozytenzahlen und normale oder moderat erhöhte LDH-Werte. Die Symptome im Zusammenhang mit der Anämie können von Patient zu Patient stark variieren und unter anderem Fatigue, Dyspnoe, Blässe und Benommenheit umfassen (46, 47).

Thrombosen

Thrombosen stellen die schwerwiegendste Komplikation bei PNH dar und waren vor Einführung der komplementinhibierenden Therapien für bis zu 67 % der Todesfälle bei PNH-Patienten verantwortlich (40). Eine Thrombose kann bei PNH an jeder Stelle des Körpers auftreten, wobei venöse Thrombosen häufiger als arterielle sind und sowohl an typischer, als auch atypischer Position auftreten können. Intraabdominale (u. a. Leber- Pfortader, Mesenterial-, Milzvenen) und zerebrale (Sinus sagittalis, und Sinus-cavernosus-Venen) Venen gehören zu den häufigsten Thrombosestellen, wobei die Leberventhrombose (Budd-Chiari-Syndrom) bei der PNH am häufigsten vorkommt. Ebenfalls häufig sind tiefe Venenthrombosen, Lungenembolien und dermale Thrombosen (2). Je nach betroffener Stelle gehen die Thrombosen mit unterschiedlichen Symptomen einher: Beim Budd-Chiari-Syndrom bspw. können die Patienten unter akuten oder chronischen abdominellen Schmerzen, Hepatomegalie, Ikterus und Aszites leiden. Es kann aber auch asymptomatisch verlaufen (40). Eine Sinusvenenthrombose wiederum kann mit neurologischen Symptomen, wie starken Kopfschmerzen, Erbrechen, Krämpfen und Lähmung der Gehirnnerven verbunden sein (40). Dermale Thrombosen führen zu schmerzhaften, verfärbten Hautläsionen.

Hämoglobinurie

Die Hämoglobinurie wird durch die fortwährende Hämolyse verursacht. Da es in der Nacht zur Aufkonzentrierung des Urins kommt, kann vor allem der Morgenurin sehr dunkel gefärbt sein. Im Laufe des Tages kann dieser durch Verdünnung heller werden (47). Obwohl die Hämoglobinurie für die Erkrankung namensgebend war, kommt sie nur bei etwa 25 % der Patienten bei Erstdiagnose vor; im Rahmen hämolytischer Krisen tritt sie bei etwa 50 % der Patienten auf.

Fatigue

Fatigue ist eines der häufigsten Symptome im Zusammenhang mit einer PNH. Es leiden etwa 50 % der PNH-Patienten daran. Ihre Ausprägung ist während der Episoden einer hämolytischen Krise am schlimmsten, sie kommt jedoch zu allen Zeiten vor und beeinträchtigt die Lebensqualität der Patienten massiv (43, 48).

Dystonie der glatten Muskulatur

Abdominalschmerzen, Rückenschmerzen, Ösophagusspasmen, Dysphagie und erektile Dysfunktion sind übliche Manifestationen, die mit einer hämolytischen PNH assoziiert sind. Sie sind in der Regel eine direkte Konsequenz der intravaskulären Hämolyse und der Freisetzung von freiem Hämoglobin. Freies Hämoglobin wird normalerweise im Körper eliminiert. Im Falle einer massiven Hämolyse werden die körpereigenen Abbauprozesse zunehmend erschöpft, so dass in der Folge der Gehalt an freiem Hämoglobin im Plasma steigt. Das freie Hämoglobin fängt NO ab, welches von Endothelzellen synthetisiert wird und normalerweise die Relaxierung der glatten Muskulatur bewirkt, sowie die Aktivierung und Aggregation von Blutplättchen hemmt (31). Der so entstehende Mangel an NO führt unmittelbar zur Dysregulation des Muskeltonus der glatten Muskulatur (32).

Nierenmanifestation

Patienten mit PNH haben aufgrund der intravasalen Hämolyse über lange Zeiträume ein erhöhtes Risiko eine chronische Nierenerkrankung zu entwickeln. Schäden an den renalen Tubuli können bspw. durch mikrovaskuläre Thromben und Akkumulierung von Eisen entstehen. Etwa zwei Drittel der PNH-Patienten zeigen eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion, wobei jeder fünfte von diesen bereits ein fortgeschrittenes Stadium aufweist (2, 49).

Pulmonale Hypertonie

Eine pulmonale Hypertonie, die im Zusammenhang mit PNH auftreten kann, wird ebenfalls durch den erhöhten Verbrauch und die verminderte Synthese von NO bedingt. Diese kann zu Kurzatmigkeit und Dyspnoe, sowie zu einer zusätzlichen Rechtsherzbelastung führen und stellt einen Risikofaktor für weitere Komplikationen dar. Eine milde bis moderate pulmonale Hypertonie wurde auch im Zusammenhang mit chronischer Nierenerkrankung beschrieben (50, 51).

PNH bei pädiatrischen Patienten

Die PNH ist an sich schon eine seltene Erkrankung; bei pädiatrischen Patienten ist ihr Auftreten noch seltener. So geht man davon aus, dass nur weniger als 5 % aller PNH-Fälle bei pädiatrischen Patienten auftreten (5). Dies hängt vor allem damit zusammen, dass es sich bei der PIG-A-Mutation, die der Erkrankung zugrunde liegt, um eine erworbene somatische Mutation handelt. Dennoch zeigt eine PNH im Kindesalter das gleiche Symptomspektrum wie eine PNH erwachsener Patienten. Auch die Häufigkeit krankheitsassoziierter Symptome ist vergleichbar. Die größte Datenbasis liefert dabei das „International PNH Registry“: bei unbehandelten Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren mit PNH wurden an Symptomen vor allem Fatigue (78 %), Hämoglobinurie (56 %), Abdominalschmerzen (57 %), Dyspnoe (22 %) und Dysphagie (11 %) beschrieben, wobei die dokumentierten prozentualen Anteile der Population der ≥ 18 -jährigen PNH-Patienten entsprechen (52). Die Anzahl an thrombotischen Ereignissen und an anderen schweren unerwünschten vaskulären Ereignissen in der Anamnese ist bei Kindern und Jugendlichen mit PNH geringer als bei erwachsenen PNH-Patienten (52).

Diagnose der PNH

Der diagnostische Ansatz für PNH umfasst in der Regel eine Kombination aus klinischer Beurteilung, Labortests und durchflusszytometrischer Analyse. Im Folgenden ist ein Überblick über die Diagnostik gemäß den aktuellen Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinischen Onkologie (DGHO) dargestellt (1):

Die Basisdiagnostik bei einem Verdacht auf eine PNH umfasst zunächst eine ausführliche Familien- und Eigenanamnese einschließlich der Befragung zu PNH-typischen Symptomen und eine körperliche Untersuchung auf z. B. Anämie-Zeichen, Ikterus, Hinweise für akute oder abgelaufene Thrombosen und Blutungszeichen. Zudem erfolgen Laboruntersuchungen (u. a. ein Differentialblutbild und Retikulozytenzählung, Erythrozytenmorphologie, die Erhebung von Hämolyseparametern und der LDH- und Bilirubinwerte, Haptoglobin, Hämopexin, Harnstatus mit Nachweis von Hämoglobin), sowie eine Knochenmarksdiagnostik (Zytologie, Zytogenetik, Molekulargenetik und Histologie, wenn gleichzeitig eine Zytopenie besteht mit Verdacht auf eine PNH im Kontext einer anderen hämatologischen Erkrankung, z. B. einer AA oder MDS) und eine Sonographie (1).

Die erweiterte Diagnostik bei Verdacht auf PNH umfasst weitere Laboruntersuchungen (z. B. Kreatinin, Kreatinin-Clearance, Ferritin, Eisen, Transferrin, Transferrinsättigung, Retikulozytenhämoglobin, löslicher Transferrin-Rezeptor, Plasma-Spiegel von Folsäure und Vitamin B12, NT-proBNP im Serum zur Einschätzung der rechtsventrikulären Funktion, bei positiver Familienanamnese für thromboembolische Ereignisse: Thrombophilie-Screening (Faktor V-Leiden, Prothrombin-Mutationen, Protein C, Protein S etc.)) (1).

Die Standardmethode zur Identifizierung GPI-defizienter peripherer Blutzellen ist die Durchflusszytometrie. Diese erfolgt mit peripherem Blut und umfasst mindestens zwei verschiedene Marker (GPI-verankerte Proteine oder die GPI-Anker selbst) und zwei Zellreihen (z. B. Granulozyten und Retikulozyten). Eine Indikation für eine durchflusszytometrische PNH-Testung besteht in den folgenden Fällen:

Tabelle 3-1: Indikation für durchflusszytometrische PNH-Testung übernommen aus (1)

Tabelle 3-2: Erworbene, Coombs-negative hämolytische Anämie (ohne Zeichen einer mikroangiopathischen hämolytischen Anämie)
<ul style="list-style-type: none"> • Intravasale Hämolyse (Haptoglobin nicht nachweisbar, Hämoglobinurie, erhöhtes freies Plasmahämoglobin)
<ul style="list-style-type: none"> • Thrombosen, wenn mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt ist: <ul style="list-style-type: none"> ○ "Atypische" Lokalisation (Sinusvenenthrombose, Budd-Chiari-Syndrom, Mesenterial- oder Pfortader- oder Milzvenenthrombose, dermale Thrombosen) ○ Thrombosen (unabhängig von ihrer Lokalisation) bei Patienten mit Zeichen einer hämolytischen Anämie (LDH-Erhöhung) ○ Thrombosen (unabhängig von ihrer Lokalisation) in Verbindung mit unklarer Zytopenie ○ Thrombosen (unabhängig von ihrer Lokalisation, auch arteriell) in Abwesenheit von Risikofaktoren
<ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit unklarer Eisenmangelanämie (nach sorgfältigem Ausschluss anderer Ursachen) in Verbindung mit Zeichen einer hämolytischen Anämie
<ul style="list-style-type: none"> • Diagnose oder dringender Verdacht auf aplastische Anämie
<ul style="list-style-type: none"> • Diagnose oder dringender Verdacht auf Niedrigrisiko-MDS
<ul style="list-style-type: none"> • Rezidivierend auftretende abdominelle Schmerzkrisen unklarer Genese oder Dysphagie, insbesondere bei gleichzeitigen Zeichen einer Hämolyse

Verlaufskontrollen mit der Durchflusszytometrie erfolgen in Abhängigkeit von der aktuellen klinischen Situation alle sechs bis zwölf Monate; unter einer Therapie mit Komplementinhibitoren alle drei bis sechs Monate. Wie bereits oben dargestellt, sind PNH und AA eng miteinander verbunden. Daher erfolgt bei Diagnose einer AA die Verlaufskontrolle zur Bestimmung der PNH-Klongröße alle zwölf Monate, sofern keine Hämolysezeichen vorliegen (1).

Zusammenfassend zeigt sich, dass die Diagnose der PNH gemäß den DGHO-Leitlinien einen umfassenden Ansatz erfordert, der die klinische Beurteilung, Labortests, durchflusszytometrische Analysen und, falls erforderlich, eine Knochenmarkuntersuchung umfasst. Eine frühzeitige und genaue Diagnose ist unerlässlich, um eine angemessene Behandlung einzuleiten und die Symptomatik sowie Lebensqualität von Menschen mit PNH zu verbessern.

Therapie der PNH

Ziele der Behandlung der hämolytischen PNH sind die Reduktion der klinischen Symptomatik und der krankheitsbedingten Komplikationen. Die Therapie erfolgt in Deutschland nach den aktuell gültigen Therapieempfehlungen der DGHO mit Stand vom Juni 2023 (1).

Die Therapieempfehlungen unterscheiden zwischen einer hämolytischen PNH und einer PNH im Zusammenhang mit einer AA. Patienten mit AA und kleinem PNH-Klon, bei denen der Knochenmarksdefekt im Vordergrund steht, werden gemäß der Leitlinie für AA behandelt (53).

Dies ist vom Anwendungsgebiet von Crovalimab nicht umfasst und wird hier daher nicht weiter betrachtet.

Patienten mit hämolytischer PNH werden weiter unterteilt in asymptomatische und symptomatische Patienten. Bei asymptomatischen Patienten wird eine „watch and wait-Strategie“ verfolgt. Die Patienten erhalten lediglich eine supportive Therapie und eine primäre antikoagulative Prophylaxe. Bei hämolytischen, symptomatischen Patienten besteht gemäß den Leitlinien die Indikation für eine C5-Blockade mit Eculizumab oder Ravulizumab. Zusätzlich erfolgt eine supportive Therapie. Patienten mit Thromboembolien in der Anamnese erhalten zusätzlich im Rahmen der supportiven Therapie eine Thromboseprophylaxe. Bei Patienten, bei denen unter C5-Blockade eine klinisch relevante extravasale Hämolyse besteht, können auf eine C3-Blockade mit Pegcetacoplan umgestellt werden (1). Vor Einleitung der Therapie mit Komplementinhibitoren sind zudem verschiedenen Impfungen obligatorisch (z. B. Meningokokken, Haemophilus influenzae Typ B, Pneumokokken gemäß den jeweiligen Fachinformationen) oder auch zunächst eine primäre antibiotische Prophylaxe bis zum Einsatz der Impfung (1, 54–56).

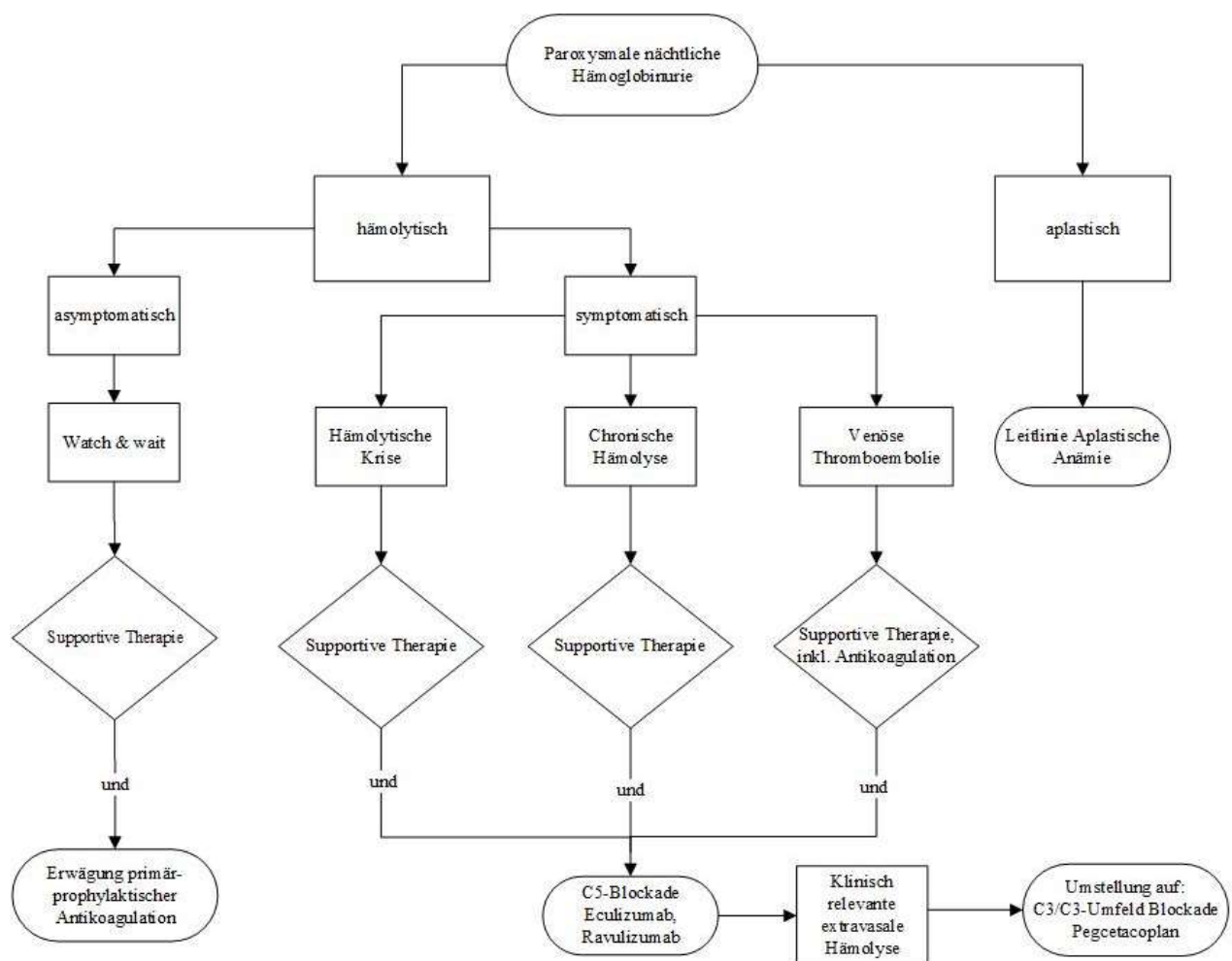


Abbildung 3-1: Therapiealgorithmus paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (modifiziert nach (1))

Supportive Therapie

Die supportive Therapie bei PNH hat das Ziel, bestimmte Symptome oder Mangelerscheinungen zu behandeln. Sie umfasst die Substitution mit Erythrozytenkonzentraten bei Patienten mit hämolysebedingtem Transfusionsbedarf, niedrigen Hämoglobinwerten und/oder symptomatischer Anämie, die Gabe von Folsäure und von Vitamin B12 (bei Mangel) aufgrund der gesteigerten Blutbildung im Knochenmark, die orale Substitution von Eisen unter Kontrolle der Eisenspeicher bzw. die Eisendepletion bei möglicher Eisenüberladung durch den residuellen Transfusionsbedarf. Außerdem beinhaltet sie die rasche Antibiose bei bakteriellen Infektionen, um die Exazerbation der PNH mit hämolytischen Krisen und potentiellen weiteren Komplikationen zu verhindern. Bei Patienten, die bereits Thrombosen erlitten haben, erfolgt zudem eine antikoagulative Therapie zur Thromboseprophylaxe (1).

Kurative Therapie

Die einzige potenziell kurative Therapieoption ist die allogene Stammzelltransplantation, die aufgrund der mit ihr verbundenen sehr hohen Morbidität und Mortalität heute nicht mehr durchgeführt wird. Eine Indikation für eine allogene Stammzelltransplantation ist nur bei einer AA/PNH gegeben, wenn aufgrund der AA alleine eine Transplantationsindikation besteht (1).

Medikamentöse Therapie

C5-Blockade

Die Indikationsstellung für eine C5-Blockade ist bei Patienten mit einer klinisch relevanten Hämolyse gegeben, die in der Regel mit ausgedehnteren PNH-Klongrößen einhergeht. Eine relevante Hämolyse ist dabei allerdings nicht an fixen Parametern festzumachen, sondern wird anhand des klinischen Bildes zusammen mit den Laborparameter beurteilt (1). Für die Therapie werden die beiden C5-Inhibitoren Eculizumab und Ravulizumab empfohlen. Eculizumab ist seit 2009 zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen mit PNH, die eine Hämolyse zusammen mit einem oder mehreren klinischen Symptomen als Hinweis auf eine hohe Krankheitsaktivität unabhängig von der Transfusionshistorie aufweisen (54). Seit 2019 ist ebenfalls Ravulizumab zur Behandlung von erwachsenen und seit 2021 für pädiatrische Patienten ab einem Körpergewicht (KG) von 10 kg mit PNH zugelassen, die eine Hämolyse zusammen mit einem oder mehreren klinischen Symptomen als Hinweis auf eine hohe Krankheitsaktivität aufweisen oder die klinisch stabil sind, nachdem sie mindestens während der vergangenen sechs Monate mit Eculizumab behandelt wurden (55). Bei Eculizumab beginnt die Therapie mit einer Induktionsphase über vier Wochen, in der wöchentlich eine Infusion mit der körperlsgewichtsadaptierten Induktionsdosis verabreicht wird. In Woche fünf erfolgt die erstmalige Gabe als Erhaltungsdosis (körperlsgewichtsadaptiert) intravenös (i.v.), gefolgt von weiteren i.v. Erhaltungsdosen alle zwei Wochen (54). Ravulizumab wird körperlsgewichtsadaptiert mit einer Initialdosis und dann als Erhaltung ebenfalls körperlsgewichtsadaptiert alle acht Wochen i.v. verabreicht (55). Bei der Behandlung mit Komplement-Inhibitoren ist zudem eine Impfung gegen Meningokokken obligatorisch, die alle drei Jahre aufgefrischt werden muss. Aufgrund des Risikos, durch die Impfung eine

hämolytische Krise auszulösen, erfolgt bei Neueinstellungen auf Eculizumab oder Ravulizumab bis zur Impfung zunächst eine primäre antibiotische Prophylaxe (54, 55).

C3-Blockade

Trotz einer C5-Blockade kann bei Patienten weiterhin eine Anämie bestehen. Ursächlich kann hierbei eine signifikante extravasale Hämolyse sein, die durch Beladung der GPI-defizienten Erythrozyten mit frühen Komponenten der Komplementkaskade (C3d und C3c) und nachfolgender Zerstörung dieser Zellen durch Makrophagen in der Leber und Milz erfolgt. Kriterien für die Beurteilung einer extravasalen Hämolyse bei Patienten unter C5-Blockade sind eine Retikulozytose (> 100 Gpt/l) und eine Erhöhung des Bilirubins bei gleichzeitig nur leicht erhöhten LDH-Werten ($\leq 1,5 \times$ ULN). Gemäß DGHO-Empfehlungen liegt für Patienten, die unter C5-Blockade für mindestens drei Monate weiterhin eine symptomatische Anämie aufweisen, die aufgrund einer extravasalen Hämolyse besteht, eine Indikation zur Umstellung auf den C3-Inhibitor Pegcetacoplan vor (1). Pegcetacoplan ist seit Ende 2021 durch die EMA bei erwachsenen Patienten, die nach Behandlung mit einem C5-Inhibitor für mindestens drei Monate nach wie vor anämisch sind, zugelassen (56). Vor Einleitung der Therapie mit Pegcetacoplan muss der Impfstatus der Patienten überprüft werden und eine Impfung gegen Meningokokken, Pneumokokken und *Haemophilus influenzae* verabreicht werden und eine geeignete Antibiotikaprophylaxe bis zwei Wochen nach der Impfung, erfolgen (1, 56). Die Therapieeinleitung mit Pegcetacoplan erfolgt analog zum Vorgehen der Zulassungsstudie in Form einer „run-in-Phase“, bei der über vier Wochen Pegcetacoplan zusammen mit dem C5-Inhibitor koappliziert wird. Pegcetacoplan wird mit einem Volumen von 20 ml mit einer Spritzeninfusionspumpe zweimal wöchentlich subkutan (s.c.) appliziert (56).

Weitere Therapien

Im Mai 2024 erhielten weitere Therapien zur Behandlung von Patienten mit PNH die Zulassung durch die Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA, European Medicines Agency). Eine Aktualisierung der DGHO-Therapieempfehlungen hat seitdem nicht stattgefunden.

Am 06.05.2024 erhielt Pegcetacoplan eine Zulassungserweiterung. Danach können nun auch Patienten, die zuvor unbehandelt waren, bei Vorliegen einer hämolytischen Anämie mit dem C3-Inhibitor Pegcetacoplan behandelt werden (56). Die Verabreichung erfolgt entsprechend der Erstzulassung mit einer Spritzeninfusionspumpe zweimal wöchentlich als s.c. Infusion. Eine Aufnahme in die Therapieempfehlungen der DGHO hat seitdem nicht stattgefunden.

Am 19.04.2024 erhielt Danicopan als Add-On-Therapie in Kombination mit Eculizumab oder Ravulizumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit PNH, die eine residuale hämolytische Anämie haben (57).

Am 17.05.2024 erhielt zudem Iptacopan – ein Faktor-B-Inhibitor, der zweimal täglich als orale Therapie eingenommen wird – die Zulassung als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit PNH, die eine hämolytische Anämie aufweisen (58).

Zielpopulation

Die Zielpopulation von Crovalimab 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.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Therapeutischer Bedarf

Wie im Abschnitt 3.2.1 bereits dargestellt wurde, leiden PNH-Patienten unter Symptomen wie Fatigue und Schwäche, die sie in ihrem Alltag beeinträchtigen und insgesamt mit einer schlechteren Lebensqualität einhergehen (59). Schwerwiegende Folgen der PNH äußern sich teilweise in Organmanifestation. So kann es unter anderem zu Einschränkungen der Nierenfunktion mit teils irreversiblen Schäden kommen (1, 2, 49–51). Auswirkungen auf die pulmonale Funktionsfähigkeit treten bei fast zwei Dritteln der Betroffenen in Form einer Dyspnoe auf (1, 43, 50, 51). Die gemäß der DGHO-Leitlinien bedeutsamste Komplikation der PNH sind thromboembolische Komplikationen (1, 40). Häufig kommt es dabei zu venösen Thromben, jedoch treten auch arterielle Verschlüsse mit Folgen von Herzinfarkt oder Schlaganfall auf (1, 2, 40). Eine erhöhte Morbidität und Mortalität sind Folgen von Thrombosen bei PNH-Patienten (1, 40). Mit den zugelassenen C5-Inhibitoren Eculizumab und Ravulizumab standen erstmals Therapien zur Behandlung der PNH zur Verfügung, mit denen eine Hämolysekontrolle erreicht und das Risiko für thromboembolische Ereignisse verringert werden konnte (1). Eculizumab ist seit dem Jahr 2009 für die Behandlung der PNH in Europa zugelassen (54). Der Wirkstoff muss aufgrund der terminalen Halbwertszeit von $11,3 \pm 3,4$ Tagen in einem Abstand von etwa zwei Wochen i.v. verabreicht werden (54). Seit der Zulassung von Ravulizumab im Jahr 2019 gibt es einen Wirkstoff der mit Abständen von acht Wochen wesentlich seltener appliziert werden muss (55). Dennoch ist eine i.v. Verabreichung erforderlich (55). Gemäß der Fachinformationen soll die Verabreichung von Ravulizumab und Eculizumab unter Aufsicht eines in den Bereichen hämatologischer, nephrologischer, neurologischer oder neuroinflammatorischer Erkrankungen erfahrenen Arztes erfolgen (54, 55). Für die i.v. Applikation müssen die Patienten daher in regelmäßigen Abständen Termine bei ihrem behandelnden Arzt wahrnehmen (54, 55). Die Infusionsdauer, sowie die teils weiten Fahrtwege zu fachärztlichen Zentren erfordern einen hohen Zeitaufwand und schränken die Betroffenen in ihrer Flexibilität und freien Lebensgestaltung ein (60). In verschiedenen

Untersuchungen zur Patientenpräferenz der Medikamentenapplikation wurde aufgezeigt, dass die meisten Patienten eine s.c. Anwendung gegenüber einer i.v. Anwendung bevorzugen (60–64). Als Begründung wird unter anderem die Zeitersparnis, die Möglichkeit der Anwendung zu Hause, höhere Anwendungsfreundlichkeit und eine geringere emotionale Belastung angeführt (60, 63, 64). Als Vorteil der i.v. Anwendungen hingegen wird eine geringere Applikationsfrequenz angegeben (60). Die Möglichkeit einer geringeren Dosisfrequenz sowie einer s.c. Applikation scheint somit für Patienten von Bedeutung. Gleichzeitig führt die s.c. Verabreichung zur Einsparung von Ressourcen im Gesundheitswesen (65). So wird die Anzahl an Arzt-/Krankenhausbesuchen ebenso wie die des medizinischen Fachpersonals benötigte Zeit reduziert. Studien haben gezeigt, dass die s.c. Verabreichung von Medikamenten weniger Zeit in Anspruch nimmt, im Vergleich zu einer i.v. Medikamentengabe. Nutzen Patienten im weiteren Behandlungsverlauf die Möglichkeit der Selbstverabreichung zu Hause, werden für Kliniken und Leistungserbringer wieder mehr Kapazitäten frei (66–71).

Um eine möglichst hohe Therapieadhärenz und damit auch ein bestmögliches Behandlungsergebnis zu erzielen, sollte die Patientenpräferenz, bei den Therapiemodalitäten berücksichtigt werden (63, 72, 73). Nach Angaben der WHO liegt der Anteil chronisch erkrankter Patienten, die ihre Medikation gemäß Verschreibung anwenden unter 50 % (74). Zwar sind die Faktoren, die bei chronischen Erkrankungen zu einer verringerten Therapieadhärenz führen vielseitig und mitbestimmt durch patientenindividuelle und soziokulturelle Faktoren, jedoch sind auch medikationsspezifische und logistische Barrieren von großer Bedeutung (75).

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Crovalimab

Crovalimab zeigt in zwei randomisiert kontrollierten Studien, dass es für Patienten mit PNH eine wirksame und effektive Therapieoption ist. Durch die innovative Antikörper-Recycling-Technologie sowie das geringe Injektionsvolumen wird eine s.c. Applikation – sogar als Selbstapplikation – mit einer niedrigen Dosierungsfrequenz alle vier Wochen ermöglicht. Zudem kann das Zeitfenster an dem Tag der Gabe von Crovalimab vom Patienten flexibel gewählt werden (76). Zum Zeitpunkt des mittleren Erkrankungsalters stehen die betroffenen Patienten „mitten im Leben“ und müssen sich ab diesem Zeitpunkt mit einer lebenslangen Therapie auseinandersetzen. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung wird die Therapie meist in spezialisierten Zentren durchgeführt, wodurch die Betroffenen oft weite Anfahrtswege in Kauf nehmen müssen. Die Möglichkeit der Selbstverabreichung von s.c. Injektionen zu Hause gibt Patienten die Flexibilität zurück, ihre Krankheit selbst zu kontrollieren und die Therapie besser in ihren täglichen Ablauf integrieren zu können. Privat, wie auch beruflich, führen die Vorteile der s.c. Administration zu weniger Ausfallzeiten im Berufsleben und der Chance, trotz einer chronischen Erkrankung zu einem zunehmend autonomen Leben zurückzukehren (60–62, 66). Darüber hinaus besteht die Möglichkeit der einmaligen Lagerung der unverdünnten Flüssigkeit außerhalb des Kühlschranks bei Raumtemperatur für sieben Tage, was dem Patienten noch mehr Flexibilität z. B. im Hinblick auf Reisen bietet (76).

Zusammenfassung und Fazit

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.

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.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz, jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Das Anwendungsgebiet von Crovalimab (Piasky®) lautet wie folgt:

„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 (76). “

Der Fachinformation zufolge umfasst das vorliegende Anwendungsgebiet sowohl therapienaive Patienten mit hoher Krankheitsaktivität als auch Patienten, die unter einer C5-Inhibitortherapie klinisch stabil sind und auf eine Crovalimab-Therapie wechseln.

Epidemiologische Daten für Deutschland

Die PNH ist eine sehr seltene, erworbene, klonale Erkrankung der hämatopoetischen Stammzellen, die durch die unregulierte Aktivierung des Komplementsystems und dem Verlust komplementinhibierender Proteine in der Zellmembran zu Anämie und Thrombosen führen kann und unbehandelt die Lebenserwartung erheblich reduziert (1).

Für die PNH liegen keine verlässlichen epidemiologischen Daten aus Deutschland vor. Die von der DGHO Leitlinie referenzierten Quellen aus Frankreich und Großbritannien berichten eine Inzidenz von 1,3 Fällen je 1 Million Einwohner, welche durch Analysen des dänischen nationalen Patientenregisters gestützt werden (1, 77, 78). Eine weitere Analyse eines britischen Labornetzwerks ermittelte eine Inzidenz von 3,5 Fällen je 1 Million Einwohner (79), während einige globale Inzidenzschätzungen von bis zu 10 Fällen je 1 Million Einwohner ausgehen (2, 47).

Eine Prävalenz von jeweils 11 Fällen je 1 Million Einwohner ergaben zwei Auswertungen aus Dänemark: eine Analyse von Krankenhausdiagnosen im dänischen nationalen Populationsregister über einen Zeitraum von 16 Jahren sowie eine Auswertung hämolytischer Erkrankungen im dänischen nationalen Patientenregister über einen Zeitraum von 40 Jahren (80, 81). Die von der DGHO referenzierten Quellen aus Frankreich und Großbritannien gehen von 16 prävalenten Fällen je 1 Million Einwohner aus (1, 77).

Die oben bereits erwähnte Analyse eines großen britischen Labornetzwerks ergab eine höhere Prävalenz von 39 Fällen je 1 Million Einwohner (79).

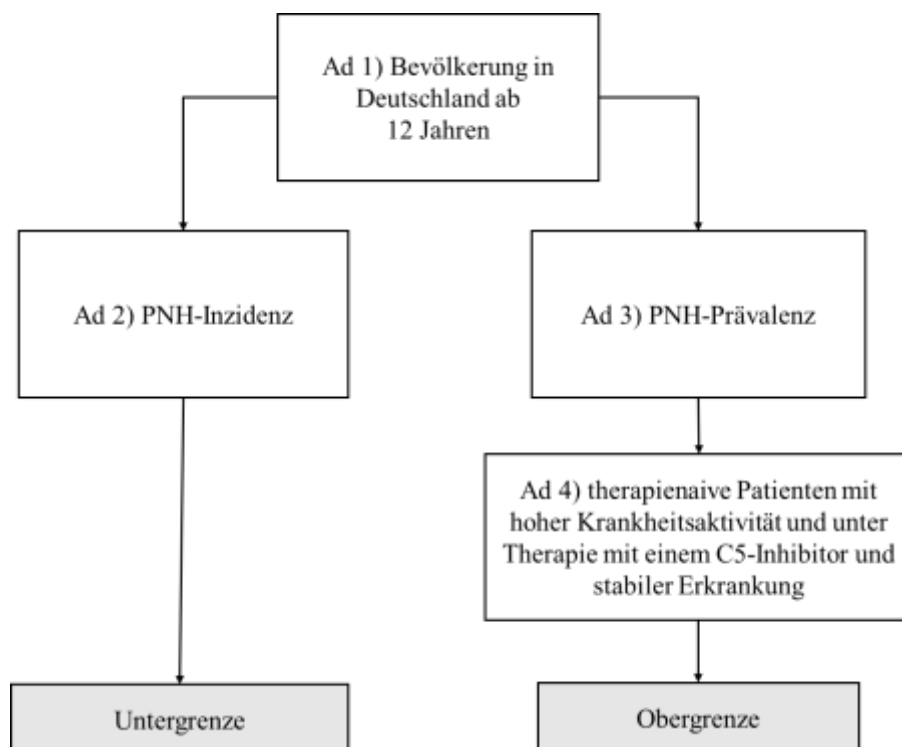
Zur Bestimmung der Patientenzahl im vorliegenden Anwendungsgebiet muss das Krankheitsgebiet der PNH nach Krankheitsaktivität und Therapiestatus und -bedarf unterteilt werden, da es nur therapienaive Patienten mit hoher Krankheitsaktivität und Patienten, die unter einer C5-Inhibitortherapie klinisch stabil sind und auf eine Crovalimab-Therapie wechseln, umfasst. Dazu liegen jedoch keine epidemiologischen Zahlen spezifisch für Deutschland vor. Angaben zu diesen Patientengruppen macht jedoch das internationale PNH-Register: Eine Auswertung von mehr als 3 000 Patienten zu Krankheitsaktivität und Therapiestatus bei PNH ergab einen Anteil von 27,4 % an Patienten, die eines der beiden Kriterien erfüllten (82). Die oben bereits erwähnte Auswertung des dänischen nationalen Populationsregisters stützt diese generelle Größenordnung, macht jedoch selbst keine ausreichend detaillierten Angaben (81).

Frauen und Männer scheinen gleich häufig von einer PNH betroffen zu sein: Verschiedene Studien und Übersichtsarbeiten konnten keinen signifikanten Unterschied zwischen den Geschlechtern ermitteln (47, 77, 83, 84). Da es sich um eine erworbene Erkrankung handelt, konnten bisher auch keine familiären Zusammenhänge festgestellt werden (47).

Modellierung der Patientenzahlen im Anwendungsgebiet

Das Anwendungsgebiet von Civalimab im vorliegenden Dossier umfasst therapie-naive Patienten mit hoher Krankheitsaktivität und Patienten unter Therapie mit einem C5-Inhibitor und stabiler Erkrankung. Für die Abschätzung der Patientenzahl (=Zielpopulation) lagen jedoch keine Daten für Deutschland vor. Daher wurde ein epidemiologisches Modell erstellt. Um der Unsicherheit der wenigen verfügbaren Quellen Rechnung zu tragen, wurde ein Modell gewählt, das sowohl auf der Inzidenz als auch der Prävalenz der PNH basiert.

Alle Zahlen, die nicht direkt der referenzierten Literatur entnommen werden konnten, wurden eigens berechnet. Der jeweilige Rechenweg ist in einer Excel-Datei als Quelle hinterlegt (85). Zur besseren Lesbarkeit wurden die in den Abschnitten 3.2.3, 3.2.4 und 3.2.5 berichteten Patientenzahlen auf ganze Zahlen, berichtete Anteilswerte jedoch auf Dezimalzahlen mit einer Nachkommastelle gerundet dargestellt. Im epidemiologischen Modell zur Schätzung der Patientenzahlen wird jedoch mit exakten Zahlen gerechnet (85). Die einzelnen Rechenschritte sind in einem Flussdiagramm in Abbildung 3-2 gezeigt.



Abkürzungen: PNH: Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie

Abbildung 3-2: Flussdiagramm zur Übersicht der einzelnen Schritte des epidemiologischen Modells. Nur grau hinterlegte sind der Zielpopulation zuzuordnen.

Nachfolgend werden die einzelnen Rechenschritte beschrieben und der plausibelste Wert geschätzt. Da jedoch Unsicherheiten vorliegen, wird versucht, diesen durch die Angabe einer Spanne (Ober- und Untergrenze) Rechnung zu tragen. Eine detaillierte Beschreibung der Berechnung des epidemiologischen Modells ist als Quelle hinterlegt (85).

Grundsätzliche vereinfachende Modellannahme

Da eine reine prävalenzbasierte Ableitung die Zielpopulation überschätzen würde, wurde sie um den Anteil der therapienaiven Patienten mit hoher Krankheitsaktivität und Patienten unter Therapie mit einem C5-Inhibitor und stabiler Erkrankung korrigiert. Für die neuerkrankten Patienten wird hingegen angenommen, dass sie zum Zeitpunkt der Erstdiagnose unbehandelt sind und eine hohe Krankheitsaktivität aufweisen, deren Krankheitsverlauf jedoch noch im selben Jahr unter Therapie mit einem C5-Inhibitor stabilisiert werden kann. Daher wurde auf eine Korrektur der inzidenzbasierten Schätzung der Zielpopulation verzichtet.

Ad (1) Bevölkerung in Deutschland ab 12 Jahren

Die Prognose der Zielpopulation erfolgte auf Basis der 15. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamts. Hier wurde die Variante 2 mit einer moderaten Entwicklung der Geburtenhäufigkeit, der Lebenserwartung und des Wanderungssaldos, nach Altersjahren, gewählt (86). Eine Aufsummierung der 12- bis 100-Jährigen und Älteren ergab **74 870 000 Einwohner** in Deutschland im Kalenderjahr 2024 (86).

Ad (2) Inzidenz der PNH

Zur Berechnung der inzidenten Fallzahlen der PNH in Deutschland wurden die in der DGHO Leitlinie referenzierten Inzidenzdaten aus Frankreich und Großbritannien herangezogen, die von 1,3 Fällen je 1 Million Einwohner ausgehen, welche durch Analysen des dänischen nationalen Patientenregisters gestützt werden (1, 77, 78). Deren Multiplikation mit der Einwohnerzahl Deutschlands von 2024 aus Berechnungsschritt 1 und anschließende Division durch 1 Million ergaben **97 Patienten** mit einer Erstdiagnose der PNH im selben Jahr.

Ad (3) Prävalenz der PNH

Die Berechnung der prävalenten Fallzahlen erfolgte anhand der eingangs genannten Auswertung von Krankenhausdiagnosen des dänischen nationalen Populationsregisters, die von einer Prävalenz von 10,6 Fällen je 1 Million Einwohner ausgeht und durch eine weitere dänische Analyse gestützt wird (80, 81). Analog der Vorgehensweise in Berechnungsschritt 2 ergab deren Multiplikation mit der Einwohnerzahl Deutschlands von 2024 aus Berechnungsschritt 1 und anschließender Division durch 1 Million eine Prävalenz der PNH von **790 Patienten** in Deutschland im selben Jahr.

Ad (3) Therapienaive Patienten mit hoher Krankheitsaktivität und Patienten unter Therapie mit einem C5-Inhibitor

Das Anwendungsgebiet umfasst sowohl therapienaive Patienten mit hoher Krankheitsaktivität als auch Patienten, die stabil auf eine C5-Inhibitortherapie eingestellt sind. Der eingangs genannten Auswertung des internationalen PNH-Registers mit mehr als 3 000 Patienten nach

Krankheitsaktivität und Therapiestatus zufolge beträgt der Anteil der therapienaiven Patienten mit hoher Krankheitsaktivität 21,6 % (651/3 008) und der Anteil an Patienten unter Therapie mit einem C5-Inhibitor und stabiler Erkrankung 5,8 % (173/3 008) (82). In der Summe sind somit 27,4 % (21,6+5,8 %) der prävalenten Fallzahlen aus Berechnungsschritt 2 der Zielpopulation zuzuordnen. Demzufolge ergibt sich eine Obergrenze der Zielpopulation von **216 Patienten** im Kalenderjahr 2024.

Zusammenfassung Berechnungsweg

Die Berechnung der Zielpopulation erfolgte in mehreren Schritten: Zuerst wurde die Inzidenz der PNH (je 1 Million Einwohner) für 2024 in Deutschland prognostiziert und anhand der aktuellen Bevölkerungsprognose des Statistischen Bundesamts in Fallzahlen umgerechnet (97). Hierdurch ergab sich die Untergrenze der Zielpopulation im vorliegenden epidemiologischen Modell. Für die Abschätzung einer Obergrenze wurde die Prävalenz der PNH (je 1 Million Einwohner) analog der Inzidenz in Fallzahlen umgerechnet (790). 27,4 % (216) hiervon waren entweder therapienaiv mit hoher Krankheitsaktivität oder stabil auf eine C5-Inhibitortherapie eingestellt und ergaben die Obergrenze der Zielpopulation. Eine tabellarische Zusammenfassung ist in Tabelle 3-3 gezeigt.

Tabelle 3-3: Tabellarische Übersicht über die Modellschritte

Populationen in 2024	Untergrenze	Obergrenze
Bevölkerung ab 12 Jahren	74 870 000 ^a	
Fälle mit PNH (je 1 000 000 Einwohner)	1,3 ^b (Inzidenz)	10,6 ^c (Prävalenz)
Patienten mit PNH	97 ^{a,b}	790 ^{a,c}
Therapienaive Patienten mit hoher Krankheitsaktivität oder unter Therapie mit einem C5-Inhibitor und stabiler Erkrankung:	97 ^{a,b} (100 %) ^d	216 ^{a,c} (27,4 %) ^e
Zielpopulation	97 ^{a,b,d}	216 ^{a,c,e}
Abkürzungen: PNH: Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie ^a 15. koordinierte Bevölkerungsprognose des Statistischen Bundesamts (Variante 2 (G2L2W2)), Summe der Altersgruppen 12–100+ Jahre (86) ^b DGHO Leitlinie, Orphanet (1, 77) ^c Rich et al. (2024) (81) ^d eigene Modellannahme: alle neuerkrankten Patienten sind zum Zeitpunkt der Erstdiagnose unbehandelt und können eine hohe Krankheitsaktivität aufweisen, deren Krankheitsverlauf könnte jedoch noch im selben Jahr unter Therapie mit einem C5-Inhibitor stabilisiert werden ^e Höchstmann et al. (2022) (82)		

Fazit

Auf Basis eines epidemiologischen Modells wurden **97–216** Patienten geschätzt, die im Kalenderjahr 2024 im vorliegenden Anwendungsgebiet für eine Behandlung mit Crovalimab in Frage kommen (siehe Tabelle 3-3). Die Angabe ist plausibel, jedoch kann aufgrund der nach wie vor schwierigen und langwierigen Diagnosestellung sowie der Heterogenität der

Erkrankung eine Unterschätzung der Inzidenz und Prävalenz vorliegen (1, 47). Im Gegensatz dazu kann eine leichte Überschätzung der Untergrenze dadurch bedingt sein, dass nicht alle inzidenten Patienten mit Diagnosestellung unmittelbar eine Therapie beginnen müssen.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Einerseits könnte eine Weiterentwicklung diagnostischer Verfahren und Therapieoptionen sowie ein erhöhtes Bewusstsein für seltene Erkrankungen im Allgemeinen und für die PNH im Speziellen zu einem Anstieg an PNH-Patientenzahlen führen, wenn Patienten niedrigschwelliger und zielführender diagnostiziert und therapiert werden. Andererseits handelt es sich bei der PNH um eine seltene Erkrankung, die nicht mit einem höheren Alter assoziiert ist, so dass trotz einer wachsenden älteren Bevölkerung nicht von einer bedeutsamen Zunahme der Patientenzahlen ausgegangen wird.

Epidemiologische Zeitreihen standen für eine Prognose der PNH nicht zur Verfügung. Daher musste auf Basis von Punktschätzern die Entwicklung der Zielpopulation bis 2029 prognostiziert werden. Deren konstante Fortschreibung sowie die Konstanthaltung des Anteils an PNH-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität ohne bisherige Therapie bzw. die unter Therapie mit einem C5-Inhibitor und stabiler Erkrankung, führte zu einer Entwicklung der Zielpopulation, deren Variation einzig durch die Bevölkerungsprognose des Statistischen Bundesamts bedingt ist (Tabelle 3-4).

Tabelle 3-4: Geschätzte Entwicklung der Zielpopulation für die Jahre 2025 bis 2029

Jahr	2025	2026	2027	2028	2029
Untergrenze	97	98	98	98	98
Obergrenze	217	217	217	218	218
Quelle: Roche Excel (85)					

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation in 2024

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Crovalimab	97–216	86–190
^a Anteil der Versicherten in der GKV an der Gesamtbevölkerung im Jahr 2024: 87,9 % (85)		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Zur Berechnung des Anteils an Versicherten in der GKV, die für eine Behandlung mit Crovalimab im vorliegenden Anwendungsgebiet in Frage kommen, wurde der aktuelle Jahresdurchschnitt der Versicherten in der GKV von 2023 durch die durchschnittliche Bevölkerung in Deutschland in 2023 geteilt (87, 88). Hieraus ergibt sich ein Anteil an der Gesamtbevölkerung von 87,9 % ($74\,256\,932/84\,514\,086$), dessen Gültigkeit auch für das Kalenderjahr 2024 angenommen wird (85). Die Zielpopulation sowie die Patienten in der GKV inklusive Unsicherheitsspanne sind in Tabelle 3-5 und Tabelle 3-6 gezeigt.

Tabelle 3-6: Tabellarische Übersicht zur Schätzung der Patienten in der GKV

Populationen in Deutschland in 2024		Anzahl
A	Bevölkerung ab 12 Jahren	74 870 000 ^a
B	Patienten mit PNH	97 ^{a,b} –790 ^{a,c}
C	Bei 100 % ^d aller inzidenten bzw. 27,4 % ^e aller prävalenten Patienten handelt es sich um therapienaive Patienten mit hoher Krankheitsaktivität oder Patienten unter Therapie mit einem C5-Inhibitor und stabiler Erkrankung	97 ^{a,b,d} –216 ^{a,c,e}
D	Zielpopulation ^e : therapienaive Patienten mit hoher Krankheitsaktivität oder unter Therapie mit einem C5-Inhibitor und stabiler Erkrankung	97 ^{a,b,d} –216 ^{a,c,e}
E	87,9 % ^f von D) sind Patienten in der GKV	86^{a,b,d,f}–190^{a,c,e,f}

^a 15. koordinierte Bevölkerungsprognose des Statistischen Bundesamts (Variante 2 (G2L2W2)), Summe der Altersgruppen 12–100+ Jahre (86)
^b DGHO Leitlinie, Orphanet (1, 77)
^c Rich et al. (2024) (81)
^d eigene Modellannahme: alle neuerkrankten Patienten sind zum Zeitpunkt der Erstdiagnose unbehandelt und können eine hohe Krankheitsaktivität aufweisen, deren Krankheitsverlauf könnte jedoch noch im selben Jahr unter Therapie mit einem C5-Inhibitor stabilisiert werden
^e Höchstmann et al. (2022) (82)
^f Quellen: Jahresdurchschnitt GK-Versicherte von 2023, BMG (88); durchschnittliche Bevölkerung 2023, Statistisches Bundesamt (87)

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-7: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Crovalimab (Piasky®)	<p>Erwachsene und pädiatrische Patienten ab 12 Jahren mit einem Gewicht von mindestens 40 kg mit PNH:</p> <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. 	Kein Zusatznutzen	86–190
kg: Kilogramm, PNH: Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Auf Basis des oben beschriebenen epidemiologischen Modells wurden 86–190 GKV-versicherte Patienten geschätzt, die für eine Behandlung mit Crovalimab im vorliegenden Anwendungsgebiet in Frage kommen (85).

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Informationsbeschaffung zu den Abschnitten 3.2.1 und 3.2.2

Zur Darstellung der Beschreibung der Erkrankung, der Zielpopulation und des therapeutischen Bedarfs wurden die einschlägige Fachliteratur in Form von Lehrbüchern, Leitlinien sowie im Rahmen orientierender Recherchen in der Datenbank MEDLINE identifizierte Fachliteratur, Übersichtsarbeiten und Originalpublikationen herangezogen.

Informationsbeschaffung zu Abschnitt 3.2.3

Die Angaben zur Prävalenz und Inzidenz wurden publizierten Studien entnommen, die anhand einer orientierenden Literatursuche identifiziert wurden. Die Suchstrategie ist in einer Excel hinterlegt (85).

Die Bevölkerungszahlen für Deutschland zur Schätzung der Patienten mit PNH wurde der 15. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung (Variante-02, G2-L2-W2) des Statistischen Bundesamts entnommen (86). Bei der Auswahl der Variante wurde der Vorgehensweise des Robert Koch-Instituts gefolgt, dessen epidemiologische Prognosen auf Bevölkerungsvorausberechnungen mit moderaten Annahmen bezüglich Geburt, Lebenserwartung und Wanderung beruhen (86).

Informationsbeschaffung zu Abschnitt 3.2.4

Die Berechnung des GKV-Anteils erfolgte auf Basis des aktuellen Jahresdurchschnitts der GK-Versicherten von 2023, durch den BMG bereitgestellt (88), sowie dem durchschnittlichen Bevölkerungsstand des Statistischen Bundesamts im selben Jahr (87).

Informationsbeschaffung zu Abschnitt 3.2.5

Zur Charakterisierung der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen im vorliegenden Anwendungsgebiet wurde das Modul 4 A von Crovalimab herangezogen.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 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. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO). Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH): ICD-10: D59.5, Stand Juni 2023. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/paroxysmale-naechtlische-haemoglobinurie-pnh/@@guideline/html/index.html> [aufgerufen am: 11.12.2023].
2. Hill A, DeZern AE, Kinoshita T, Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Nat Rev Dis Primers*; 3:17028, 2017. doi: 10.1038/nrdp.2017.28.
3. Curran KJ, Kernan NA, Prockop SE, Scaradavou A, Small TN, Kobos R et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in pediatric patients. *Pediatr Blood Cancer*; 59(3):525–9, 2012. doi: 10.1002/pbc.23410.
4. Naithani R, Mahapatra M, Dutta P, Kumar R, Pati HP, Choudhry VP. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in childhood and adolescence-a retrospective analysis of 18 cases. *Indian J Pediatr*; 75(6):575–8, 2008. doi: 10.1007/s12098-008-0111-9.
5. Ware RE, Hall SE, Rosse WF. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria with onset in childhood and adolescence. *New England Journal of Medicine*; 325(14):991–6, 1991. doi: 10.1056/NEJM199110033251403.
6. Peffault De Latour R, Hosokawa K, Risitano AM. Hemolytic paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: 20 years of medical progress. *Seminars in Hematology*; 59(1):38–46, 2022. doi: 10.1053/j.seminhematol.2022.01.001.
7. 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.
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. PubMed. Shah N, Bhatt H. StatPearls: Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562292/>.
10. 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.
11. 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.
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. Murphy K, Weaver C. *Janeway's immunobiology*; ISBN: 978-0-8153-4505-3. 9th edition. New York NY: Garland Science/Taylor & Francis Group LLC; 2016.
 14. Kim Y, Lim J, Kim M, Kim Y, Lee J-W, Han K. Quantitation of CD55 and CD59 expression on reticulocytes and mature erythrocytes in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, aplastic anemia, and healthy control subjects. *Ann Clin Lab Sci*; 40(3):226–32, 2010.
 15. Holguin MH, Fredrick LR, Bernshaw NJ, Wilcox LA, Parker CJ. Isolation and characterization of a membrane protein from normal human erythrocytes that inhibits reactive lysis of the erythrocytes of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *J Clin Invest*; 84(1):7–17, 1989. doi: 10.1172/JCI114172.
 16. Devalet B, Mullier F, Chatelain B, Dogné J-M, Chatelain C. Pathophysiology, diagnosis, and treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a review. *Eur J Haematol*; 95(3):190–8, 2015. doi: 10.1111/ejh.12543.
 17. Parker C, Omine M, Richards S, Nishimura J-I, Bessler M, Ware R et al. Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*; 106(12):3699–709, 2005. doi: 10.1182/blood-2005-04-1717.
 18. Borowitz MJ, Craig FE, Digiuseppe JA, Illingworth AJ, Rosse W, Sutherland DR et al. Guidelines for the diagnosis and monitoring of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and related disorders by flow cytometry. *Cytometry B Clin Cytom*; 78(4):211–30, 2010. doi: 10.1002/cyto.b.20525.
 19. Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*; 124(18):2804–11, 2014. doi: 10.1182/blood-2014-02-522128.
 20. Nishimura J, Murakami Y, Kinoshita T. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: An acquired genetic disease. *Am J Hematol*; 62(3):175–82, 1999. doi: 10.1002/(sici)1096-8652(199911)62:3<175::aid-ajh7>3.0.co;2-8.
 21. Nishimura J-I, Inoue N, Wada H, Ueda E, Pramoongjago P, Hirota T et al. A Patient With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Bearing Four Independent PIG-A Mutant Clones. *Blood*; 89(9):3470–6, 1997. doi: 10.1182/blood.V89.9.3470.
 22. Hu R, Mukhina GL, Piantadosi S, Barber JP, Jones RJ, Brodsky RA. PIG-A mutations in normal hematopoiesis. *Blood*; 105(10):3848–54, 2005. doi: 10.1182/blood-2004-04-1472.
 23. Araten DJ, Nafa K, Pakdeesuwan K, Luzzatto L. Clonal populations of hematopoietic cells with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria genotype and phenotype are present in normal individuals. *Proc Natl Acad Sci U S A*; 96(9):5209–14, 1999. doi: 10.1073/pnas.96.9.5209.
 24. Shin T-H, Baek EJ, Corat MAF, Chen S, Metais J-Y, AlJanahi AA et al. CRISPR/Cas9 PIG-A gene editing in nonhuman primate model demonstrates no intrinsic clonal expansion of PNH HSPCs. *Blood*; 133(23):2542–5, 2019. doi: 10.1182/blood.2019000800.

25. Murakami Y, Kinoshita T, Maeda Y, Nakano T, Kosaka H, Takeda J. Different roles of glycosylphosphatidylinositol in various hematopoietic cells as revealed by a mouse model of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*; 94(9):2963–70, 1999.
26. Keller P, Tremml G, Rosti V, Bessler M. X inactivation and somatic cell selection rescue female mice carrying a Piga-null mutation. *Proc Natl Acad Sci U S A*; 96(13):7479–83, 1999. doi: 10.1073/pnas.96.13.7479.
27. Parker CJ. Molecular basis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Stem Cells*; 14(4):396–411, 1996. doi: 10.1002/stem.140396.
28. Bagby GC, Meyers G. Bone marrow failure as a risk factor for clonal evolution: prospects for leukemia prevention. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*:40–6, 2007. doi: 10.1182/asheducation-2007.1.40.
29. Inoue N, Izui-Sarumaru T, Murakami Y, Endo Y, Nishimura J-I, Kurokawa K et al. Molecular basis of clonal expansion of hematopoiesis in 2 patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH). *Blood*; 108(13):4232–6, 2006. doi: 10.1182/blood-2006-05-025148.
30. Shen W, Clemente MJ, Hosono N, Yoshida K, Przychodzen B, Yoshizato T et al. Deep sequencing reveals stepwise mutation acquisition in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *J Clin Invest*; 124(10):4529–38, 2014. doi: 10.1172/JCI74747.
31. Gow AJ, Stamler JS. Reactions between nitric oxide and haemoglobin under physiological conditions. *Nature*; 391(6663):169–73, 1998. doi: 10.1038/34402.
32. Rother RP, Bell L, Hillmen P, Gladwin MT. The clinical sequelae of intravascular hemolysis and extracellular plasma hemoglobin: a novel mechanism of human disease. *JAMA*; 293(13):1653–62, 2005. doi: 10.1001/jama.293.13.1653.
33. Freedman JE, Loscalzo J. Nitric oxide and its relationship to thrombotic disorders. *J Thromb Haemost*; 1(6):1183–8, 2003. doi: 10.1046/j.1538-7836.2003.00180.x.
34. Shah P, Mehta VM, Cowger JA, Aaronson KD, Pagani FD. Diagnosis of hemolysis and device thrombosis with lactate dehydrogenase during left ventricular assist device support. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation*; 33(1):102–4, 2014. doi: 10.1016/j.healun.2013.07.013.
35. Shah YB, Priore SF, Li Y, Tang CN, Nicholas P, Kurre P et al. The predictive value of PNH clones, 6p CN-LOH, and clonal TCR gene rearrangement for aplastic anemia diagnosis. *Blood Adv*; 5(16):3216–26, 2021. doi: 10.1182/bloodadvances.2021004201.
36. Fattizzo B, Ireland R, Dunlop A, Yallop D, Kassam S, Large J et al. Clinical and prognostic significance of small paroxysmal nocturnal hemoglobinuria clones in myelodysplastic syndrome and aplastic anemia. *Leukemia*; 35(11):3223–31, 2021. doi: 10.1038/s41375-021-01190-9.
37. Sugimori C, Mochizuki K, Qi Z, Sugimori N, Ishiyama K, Kondo Y et al. Origin and fate of blood cells deficient in glycosylphosphatidylinositol-anchored protein among patients with bone marrow failure. *Br J Haematol*; 147(1):102–12, 2009. doi: 10.1111/j.1365-2141.2009.07822.x.

38. Babushok DV. When does a PNH clone have clinical significance? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*; 2021(1):143–52, 2021. doi: 10.1182/hematology.2021000245.
39. Nishimura J-I, Kanakura Y, Ware RE, Shichishima T, Nakakuma H, Ninomiya H et al. Clinical course and flow cytometric analysis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the United States and Japan. *Medicine (Baltimore)*; 83(3):193–207, 2004. doi: 10.1097/01.md.0000126763.68170.46.
40. Hill A, Kelly RJ, Hillmen P. Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*; 121(25):4985-96; quiz 5105, 2013. doi: 10.1182/blood-2012-09-311381.
41. Moyo VM, Mukhina GL, Garrett ES, Brodsky RA. Natural history of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria using modern diagnostic assays. *Br J Haematol*; 126(1):133–8, 2004. doi: 10.1111/j.1365-2141.2004.04992.x.
42. Hillmen P, Lewis SM, Bessler M, Luzzatto L, Dacie JV. Natural History of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *New England Journal of Medicine*; 333(19):1253–8, 1995. doi: 10.1056/NEJM199511093331904.
43. Schrezenmeier H, Muus P, Socié G, Szer J, Urbano-Ispizua A, Maciejewski JP et al. Baseline characteristics and disease burden in patients in the International Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Registry. *Haematologica*; 99(5):922–9, 2014. doi: 10.3324/haematol.2013.093161.
44. Parker CJ. Management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the era of complement inhibitory therapy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*; 2011:21–9, 2011. doi: 10.1182/asheducation-2011.1.21.
45. Brodsky RA, Peffault De Latour R, Rottinghaus ST, Röth A, Risitano AM, Weitz IC et al. A Prospective Analysis of Breakthrough Hemolysis in 2 Phase 3 Randomized Studies of Ravulizumab (ALXN1210) Versus Eculizumab in Adults with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *Blood*; 132(Supplement 1):2330, 2018. doi: 10.1182/blood-2018-99-110874.
46. Parker CJ. Update on the diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*; 2016(1):208–16, 2016. doi: 10.1182/asheducation-2016.1.208.
47. Röth A, Dührsen U. Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie: Pathogenese, Diagnostik und Behandlung. *Deutsches Ärzteblatt*; 104(4):A 192–7, 2007.
48. Schrezenmeier H, Kulasekararaj A, Mitchell L, Sicre de Fontbrune F, Devos T, Okamoto S et al. One-year efficacy and safety of ravulizumab in adults with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria naïve to complement inhibitor therapy: open-label extension of a randomized study. *Ther Adv Hematol*; 11:2040620720966137, 2020. doi: 10.1177/2040620720966137.
49. Hillmen P, Elebute M, Kelly R, Urbano-Ispizua A, Hill A, Rother RP et al. Long-term effect of the complement inhibitor eculizumab on kidney function in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Am J Hematol*; 85(8):553–9, 2010. doi: 10.1002/ajh.21757.

50. Hill A, Sapsford RJ, Scally A, Kelly R, Richards SJ, Khurisgara G et al. Under-recognized complications in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: raised pulmonary pressure and reduced right ventricular function. *Br J Haematol*; 158(3):409–14, 2012. doi: 10.1111/j.1365-2141.2012.09166.x.
51. Hill A, Rother RP, Wang X, Morris SM, Quinn-Senger K, Kelly R et al. Effect of eculizumab on haemolysis-associated nitric oxide depletion, dyspnoea, and measures of pulmonary hypertension in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Br J Haematol*; 149(3):414–25, 2010. doi: 10.1111/j.1365-2141.2010.08096.x.
52. Urbano-Ispizua Á, Kulasekararaj AG, Bartels M, Patriquin CJ, Hoechsmann B, Maschan AA et al. Efficacy of Eculizumab in Pediatric Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria in the International PNH Registry. *Blood*; 132(Supplement 1):3614, 2018. doi: 10.1182/blood-2018-99-111306.
53. Deutsche Gesellschaft für Haematologie und medizinische Onkologie (DGHO). Aplastische Anämie: ICD-10: D61.-, Stand November 2022. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/aplastische-anaemie/@@guideline/html/index.html> [aufgerufen am: 23.07.2024].
54. Alexion Europe SAS. Fachinformation Soliris: Stand: Juli 2023. URL: <https://www.fachinfo.de/api/public/fachinfo/pdf/010559> [aufgerufen am: 22.07.2024].
55. Alexion Europe SAS. Fachinformation ULTOMIRIS: Stand: Juli 2023. URL: <https://www.fachinfo.de/api/public/fachinfo/pdf/022477> [aufgerufen am: 22.07.2024].
56. Swedish Orphan Biovitrum AB. Fachinformation ASPAVELI: Stand: Mai 2024. URL: <https://www.fachinfo.de/api/public/fachinfo/pdf/023594> [aufgerufen am: 22.07.2024].
57. Alexion Europe SAS. Fachinformation Voydeya. URL: <https://lto.cgmlauer.cgm.com/LTO40.160101/ClientBin/Dokumente/9ff51e03-4b89-4f2d-af99-11418ed314fa.pdf> [aufgerufen am: 28.08.2024].
58. Europäische Kommission. COMMISSION IMPLEMENTING DECISION of 17.5.2024 - granting marketing authorisation under Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council for "Fabhalta - iptacopan", an orphan medicinal product for human use. URL: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20240517162437/dec_162437_en.pdf [aufgerufen am: 23.07.2024].
59. 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.
60. Overton PM, Shalet N, Somers F, Allen JA. Patient Preferences for Subcutaneous versus Intravenous Administration of Treatment for Chronic Immune System Disorders: A Systematic Review. *Patient Prefer Adherence*; 15:811–34, 2021. doi: 10.2147/PPA.S303279.
61. O'Shaughnessy J, Sousa S, Cruz J, Fallowfield L, Auvinen P, Pulido C et al. Preference for the fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab for subcutaneous injection

- in patients with HER2-positive early breast cancer (PHranceSCa): A randomised, open-label phase II study. *Eur J Cancer*; 152:223–32, 2021. doi: 10.1016/j.ejca.2021.03.047.
62. Ahmed HM, Abohamad S, Elfishawi M, Hegazy MT, Vijaykumar K. Subcutaneous formulation of belimumab in treatment of systemic lupus erythematosus: a critical review with focus on safety and satisfaction. *Patient Prefer Adherence*; 12:2475–9, 2018. doi: 10.2147/PPA.S147163.
63. Stoner KL, Harder H, Fallowfield LJ, Jenkins VA. Intravenous versus Subcutaneous Drug Administration. Which Do Patients Prefer? A Systematic Review. *Patient*, 2014. doi: 10.1007/s40271-014-0075-y.
64. Cappuzzo F, Zvirbule Z, Korbenfeld E, Kolb-Sielecki J, Isla D, Castro Sanchez AY et al. A study to evaluate patient- and healthcare professional-reported preferences for atezolizumab subcutaneous vs intravenous for the treatment of non-small cell lung cancer: [Data on file]; 2024.
65. Terriou L, Piggin M, Burmester P, Zhang F, Finnegan A, Kritikou P et al. P783: CLINICAL, HUMANISTIC, AND ECONOMIC BURDEN IN PATIENTS WITH PNH RECEIVING C5 INHIBITION TREATMENT ACROSS UK, GERMANY, AND FRANCE. INSIGHTS FROM THE COMMODORE BURDEN OF ILLNESS STUDY. *HemaSphere*; 7(S3):e3528996, 2023. doi: 10.1097/01.HS9.0000970036.35289.96.
66. Pivot X, Gligorov J, Müller V, Barrett-Lee P, Verma S, Knoop A et al. Preference for subcutaneous or intravenous administration of trastuzumab in patients with HER2-positive early breast cancer (PrefHer): an open-label randomised study. *Lancet Oncol*; 14(10):962–70, 2013. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70383-8.
67. Lamb YN. Daratumumab: A Review in Combination Therapy for Transplant-Eligible Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *Drugs*; 80(14):1455–64, 2020. doi: 10.1007/s40265-020-01385-x.
68. Davies A, Berge C, Boehnke A, Dadabhoy A, Lugtenburg P, Rule S et al. Subcutaneous Rituximab for the Treatment of B-Cell Hematologic Malignancies: A Review of the Scientific Rationale and Clinical Development. *Adv Ther*; 34(10):2210–31, 2017. doi: 10.1007/s12325-017-0610-z.
69. Poh YJ, Baptista B, D'Cruz DP. Subcutaneous and intravenous belimumab in the treatment of systemic lupus erythematosus: a review of data on subcutaneous and intravenous administration. *Expert Rev Clin Immunol*; 13(10):925–38, 2017. doi: 10.1080/1744666X.2017.1371592.
70. Heo Y-A, Syed YY. Subcutaneous Trastuzumab: A Review in HER2-Positive Breast Cancer. *Target Oncol*; 14(6):749–58, 2019. doi: 10.1007/s11523-019-00684-y.
71. Schreiber S, Ben-Horin S, Alten R, Westhovens R, Peyrin-Biroulet L, Danese S et al. Perspectives on Subcutaneous Infliximab for Rheumatic Diseases and Inflammatory Bowel Disease: Before, During, and After the COVID-19 Era. *Adv Ther*; 39(6):2342–64, 2022. doi: 10.1007/s12325-021-01990-6.
72. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA

- Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*; 139(25):e1082-e1143, 2019. doi: 10.1161/CIR.0000000000000625.
73. Shay LA, Lafata JE. Where is the evidence? A systematic review of shared decision making and patient outcomes. *Med Decis Making*; 35(1):114–31, 2015. doi: 10.1177/0272989X14551638.
74. Brown MT, Bussell JK. Medication adherence: WHO cares? *Mayo Clin Proc*; 86(4):304–14, 2011. doi: 10.4065/mcp.2010.0575.
75. Kvarnström K, Westerholm A, Airaksinen M, Liira H. Factors Contributing to Medication Adherence in Patients with a Chronic Condition: A Scoping Review of Qualitative Research. *Pharmaceutics*; 13(7), 2021. doi: 10.3390/pharmaceutics13071100.
76. Roche Pharma AG. Fachinformation Crovalimab: Stand: August 2024. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/024446/piasky-r> [aufgerufen am: 30.08.2024].
77. www.orpha.net. Orphanet. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: ICD-10: D59.5. URL: <https://www.orpha.net/en/disease/detail/447?name=Paroxysmal%20nocturnal%20hemoglobinuria&mode=name> [aufgerufen am: 23.07.2024].
78. Sørensen AL, Lund Hansen D, Frederiksen H. Early Mortality in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *Cureus*; 15(10):e47225, 2023. doi: 10.7759/cureus.47225.
79. Richards SJ, Painter D, Dickinson AJ, Griffin M, Munir T, Arnold L et al. The incidence and prevalence of patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria and aplastic anaemia PNH syndrome: A retrospective analysis of the UK's population-based haematological malignancy research network 2004-2018. *Eur J Haematol*; 107(2):211–8, 2021. doi: 10.1111/ejh.13640.
80. Hansen DL, Möller S, Andersen K, Gaist D, Frederiksen H. Increasing Incidence and Prevalence of Acquired Hemolytic Anemias in Denmark, 1980-2016. *Clin Epidemiol*; 12:497–508, 2020. doi: 10.2147/CLEP.S250250.
81. Rich C, Wilson K, Olsen J, Pedersen M, Frederiksen H. The disease burden of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in Denmark: Epidemiology, survival, healthcare resource utilization, costs, treatment gaps, and labor market attachment. *Eur J Haematol*; 112(3):412–23, 2024. doi: 10.1111/ejh.14128.
82. Höchsmann B, Fontbrune FS de, Lee JW, Kulagin AD, Hillmen P, Wilson A et al. Effect of eculizumab treatment in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria with or without high disease activity: Real-world findings from the International Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Registry. *Eur J Haematol*; 109(3):197–204, 2022. doi: 10.1111/ejh.13773.
83. Cançado RD, Da Araújo AS, Sandes AF, Arrais C, Lobo CLdC, Figueiredo MS et al. Consensus statement for diagnosis and treatment of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Hematol Transfus Cell Ther*; 43(3):341–8, 2021. doi: 10.1016/j.htct.2020.06.006.
84. Socié G, Schrezenmeier H, Muus P, Lisukov I, Röth A, Kulasekararaj A et al. Changing prognosis in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria disease subcategories: an analysis of

- the International PNH Registry. *Intern Med J*; 46(9):1044–53, 2016. doi: 10.1111/imj.13160.
85. Roche Pharma AG. Epidemiologisches Modell Crovalimab; 2024.
 86. DESTATIS. Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung, Geschlecht, Altersjahre: Stand: 17.01.2024. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis//online?operation=table&code=12421-0002&bypass=true&levelindex=0&levelid=1709117719283#abreadcrumb>.
 87. DESTATIS. Durchschnittliche Bevölkerung Deutschland 2023: Stand: 22.07.2024. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis//online?operation=table&code=12411-0001&levelindex=0&levelid=1588267440758> [aufgerufen am: 30.08.2024].
 88. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand: Jahresdurchschnitt 2023 [Ergebnisse der GKV-Statistik KM1/13, Stand: 7. Mai 2024], 2024.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Da es sich bei der PNH um eine chronische Erkrankung handelt, wird bei der nachfolgenden Kostenbetrachtung stets die Erhaltungsdosis eines Patienten auf Basis des durchschnittlichen Gewichtes der erwachsenen deutschen Gesamtbevölkerung (~78 kg) herangezogen.

Tabelle 3-8: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Crovalimab	Erwachsene und pädiatrische Patienten ab 12 Jahren mit einem Gewicht von mindestens 40 kg mit 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. 	Kontinuierlich, alle vier Wochen (Q4W)	13	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Eculizumab	Erwachsene, Kinder und Jugendliche mit PNH. Der klinische Nutzen ist bei Patienten mit Hämolyse, zusammen mit einem oder mehreren klinischen Symptomen als Hinweis auf eine hohe Krankheitsaktivität, nachgewiesen, unabhängig von der Transfusionshistorie.	Kontinuierlich, alle zwei Wochen (Q2W)	26	1
Ravulizumab	Erwachsene und pädiatrische Patienten ab einem Körpergewicht von 10 kg mit PNH: <ul style="list-style-type: none"> bei Patienten mit Hämolyse zusammen mit einem oder mehreren klinischen Symptomen als Hinweis auf eine hohe Krankheitsaktivität, bei Patienten, die klinisch stabil sind, nachdem sie mindestens während der vergangenen 6 Monate mit Eculizumab behandelt wurden. 	Kontinuierlich, alle acht Wochen (Q8W)	6,5	1
C5: Komplementfaktor C5, kg: Kilogramm, PNH: Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Zu bewertendes Arzneimittel

Crovalimab wird laut Fachinformation in der Erhaltungsphase als s.c. Injektion alle vier Wochen verabreicht. Hieraus ergibt sich eine Anzahl von 13 Behandlungstagen pro Patient pro Jahr (1).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Eculizumab

Gemäß Fachinformation wird Eculizumab in der Erhaltungsphase als i.v. Infusion alle zwei Wochen verabreicht. Hieraus resultiert eine Anzahl von 26 Behandlungstagen pro Patient pro Jahr (2).

Ravulizumab

Ravulizumab wird laut Fachinformation in der Erhaltungsphase als i.v. Infusion alle acht Wochen verabreicht. Hieraus ergibt sich rechnerisch eine Anzahl von 6,5 Behandlungstagen pro Patient pro Jahr (3).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-8). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-9: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Crovalimab	Patienten mit PNH	Kontinuierlich, Q4W	13
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Eculizumab	Patienten mit PNH	Kontinuierlich, Q2W	26
Ravulizumab	Patienten mit PNH	Kontinuierlich, Q8W	6,5
PNH: Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie			

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-10: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Crovalimab	Patienten mit PNH	13	680 mg	8 840 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Eculizumab	Patienten mit PNH	26	900 mg	23 400 mg
Ravulizumab	Patienten mit PNH	6,5 ^a	3 300 mg	21 450 mg
^a rechnerisch ermittelter Durchschnittswert pro Jahr mg: Milligramm, PNH: Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die Auswahl der für die Berechnung betrachteten Packungsgrößen erfolgte sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zVT durch Festlegung einer therapie- und patientengerechten Wirkstärken-Packungsgrößen-Kombination unter Berücksichtigung der niedrigsten Arzneimittelkosten je Behandlungstag.

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von KG wurde zur Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs das durchschnittliche Gewicht der erwachsenen deutschen

Gesamtbevölkerung von 77,7 kg aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2021 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (4). Die Dosierung erfolgt, wie auch für Eculizumab und Ravulizumab, körperrgewichtsadaptiert. Für Crovalimab und Ravulizumab ist gemäß Fachinformation ab einem KG von 100 kg eine höhere Dosis erforderlich. Sowohl in klinischen Studien als auch in Studien aus dem Versorgungsalltag finden sich allerdings keine oder nur sehr vereinzelt PNH-Patienten mit einem KG über 100 kg (5–8). Auch in den vorliegenden Studien zu Crovalimab waren in beiden Armen nahezu alle Patienten unter 100 kg (9, 10), daher wird dies im Folgenden nicht berücksichtigt. Zur Berechnung der jeweiligen Jahrestherapiekosten wird im Weiteren stets das durchschnittliche KG einer erwachsenen Person in Deutschland herangezogen.

Zu bewertendes Arzneimittel

Crovalimab wird in Abhängigkeit vom KG dosiert. Bei einem KG von ≥ 40 – < 100 kg beträgt die Erhaltungsdosis 680 mg. Ausgehend davon ergibt sich für Crovalimab eine Dosis von 680 mg pro Gabe. Für jeden Behandlungstag sind daher zwei Durchstechflaschen à 340 mg Crovalimab einzusetzen. Der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient sind 26 Durchstechflaschen à 340 mg (1).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Eculizumab

Eculizumab wird in Abhängigkeit vom KG dosiert. Analog zur Dosierung von Crovalimab wird bei der PNH der deutsche Durchschnittspatient mit einem KG von 77,7 kg betrachtet. Gemäß Fachinformation werden ab einem KG von ≥ 40 kg 900 mg pro Gabe verabreicht. Für jeden Behandlungstag sind daher drei Durchstechflaschen à 300 mg Eculizumab einzusetzen. Der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient sind 78 Durchstechflaschen à 300 mg (2).

Ravulizumab

Ravulizumab wird in Abhängigkeit vom KG dosiert. Ausgehend von einem deutschen Durchschnittspatienten mit einem KG von 77,7 kg ergibt sich für Ravulizumab eine Dosis von 3 300 mg pro Gabe (Erhaltungsdosis bei einem KG von ≥ 60 – < 100 kg). Für jeden Behandlungstag sind daher drei Durchstechflaschen à 1 100 mg Ravulizumab einzusetzen. Daraus resultiert ein Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient von 19,5 Durchstechflaschen à 1 100 mg (3).

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-11 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt

werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-11: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z. B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Crovalimab	15.025,25 € (Piasky® 340 mg/2 ml Injektions- /Infusionslösung, 1 Stück)	14.165,75 € (2,00 € ¹⁾ ; 857,50 € ²⁾)
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Eculizumab	5.586,75 € (BEKEMV 300 mg Konzentration zur Herstellung einer Infusionslösung Durchstechflasche, 1 Stück)	5.266,28 € (2,00 € ¹⁾ ; 318,47 € ²⁾)
Ravulizumab	18.004,15 € (ULTOMIRIS 1 100 mg/11 ml Konzentration zur Herstellung einer Infusionslösung Durchstechflasche, 1 Stück)	16.974,52 € (2,00 € ¹⁾ ; 1.027,63 € ²⁾)
¹⁾ Rabatt nach §130 SGB V ²⁾ Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel gemäß §130a Abs. 1 SGB V Preis- und Produktstand: 01.09.2024 GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, mg: Milligramm, ml: Milliliter		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Zur Berechnung der effektiven Kosten für die GKV wurden vom Apothekenverkaufspreis die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach §130 SGB V (Abs.1) und §130a SGB V (Abs.1 und 1a) abgezogen: Der Apothekenrabatt beträgt für das Jahr 2024 2,00 € (§130 SGB V Abs.1), der gesetzliche Abschlag des Herstellers beläuft sich für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel auf 7 % des Herstellerabgabepreises (§130a SGB V Abs.1 und 1a). Zuzahlungen der Patienten wurden bei der Ermittlung der GKV-Kosten entsprechend

des Methodenpapiers des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (11) und der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) im Rahmen der frühen Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V (12) nicht berücksichtigt.

Die Kosten für das Arzneimittel berechnen sich demnach wie folgt:

$$\text{GKV-Kosten des Arzneimittels} = \text{Apothekenverkaufspreis} - \text{Apothekenabschlag (2,00 €)} - \text{weitere gesetzlich vorgeschriebene Rabatte}$$

Die Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT pro Packungseinheit einschließlich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte kann Tabelle 3-11 entnommen werden.

Alle angegebenen Preise und gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte spiegeln den aktuellen Stand gemäß Lauer-Taxe vom 01.09.2024 wider.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei 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 zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Crovalimab	Patienten mit PNH	-	-	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Eculizumab	Patienten mit PNH	Infusionstherapie	1	26
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1	26
Ravulizumab	Patienten mit PNH	Infusionstherapie	1	6,5
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1	6,5
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, PNH: Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Zu bewertendes Arzneimittel

Da Crovalimab als s.c.-Injektion durch den Patienten selbst verabreicht werden kann, fallen bei der Therapie mit Crovalimab im Vergleich zu Therapien, die als Infusion verabreicht werden, keine zusätzlichen GVK-Kosten zur Herstellung einer parenteralen Lösung an. Darüber hinaus fallen laut Fachinformation keine weiteren zwingend erforderlichen zusätzlichen GKV-Leistungen an, die regelhaft bei allen Patienten durchzuführen sind.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Eculizumab

Für Eculizumab fallen gemäß Hilfstaxe Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern in Höhe von 100,00 € pro Infusion an. Gemäß Fachinformation beträgt die Infusionsdauer für erwachsene Patienten 25–45 Minuten. Zudem sollen die

Patienten nach der Infusion eine Stunde lang überwacht werden. Entsprechend fallen zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für die Infusionstherapie bzw. die ambulante Betreuung an (2).

Ravulizumab

Für Ravulizumab fallen gemäß Hilfstaxe Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern in Höhe von 100,00 € pro Infusion an. Gemäß Fachinformation beträgt die Infusionsdauer für Patienten mit einem KG von ≥ 60 bis < 100 kg mindestens 40 Minuten. Entsprechend fallen zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für die Infusionstherapie an (3).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-12 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern ^a	100,00 €
Infusionstherapie (> 10 min.) EBM-Ziffer 02100	8,00 €
^a Arbeitspreise gemäß Schiedsspruch vom 14. Oktober 2022 EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, h: Stunden, min: Minuten	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen in Tabelle 3-13 basieren auf dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab vom 3. Quartal 2024 sowie einem aktuellen Schiedsspruch zur Festsetzung der Arbeitspreise zur Herstellung für parenteraler Lösungen, gemäß dem ein Zuschlag in Höhe von 100,00 € pro Herstellung einer parenteralen Lösung von der herstellenden Apotheke berechnet werden darf (13–15).

Geben Sie in Tabelle 3-14 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-12 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-13 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Crovalimab	Patienten mit PNH	-	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Eculizumab	Patienten mit PNH	Infusionstherapie	208,00 €
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	2.600,00 €
Ravulizumab	Patienten mit PNH	Infusionstherapie	52,00 €
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	650,00 €
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, PNH: Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-15 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-15: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Crovalimab	Patienten mit PNH	368.309,50 €	-	-	368.309,50 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Eculizumab	Patienten mit PNH	410.769,84 €	208,00 €	2.600,00 €	413.577,84 €
Ravulizumab	Patienten mit PNH	331.003,14 €	52,00 €	650,00 €	331.705,14 €
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, PNH: Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie					

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die PNH ist eine nicht heilbare Krankheit, bei der die Patienten eine lebenslange Therapie benötigen, die mit einer hohen Infusionshäufigkeit, häufigen Arztbesuchen und damit einer Einschränkung des alltäglichen Lebens einhergeht. Im selben vorliegenden Anwendungsgebiet von Crovalimab stehen als weitere Wirkstoffe derzeit Ravulizumab, Eculizumab, Pegcetacoplan und Iptacopan als zugelassene spezifische medikamentöse Therapien zur Verfügung. Pegcetacoplan, ein C3-Inhibitor und Iptacopan, ein Faktor-B-Inhibitor, haben erst im Mai 2024 die Zulassung (Pegcetacoplan: Zulassungserweiterung zur Behandlung von Komplementinhibitor-naiven Patienten mit PNH; Iptacopan: Erstzulassung zur Behandlung von Komplementinhibitor-naiven, sowie vortherapierten PNH-Patienten) erhalten. Eine Aktualisierung der Therapieempfehlungen der DGHO hat seitdem nicht stattgefunden. Somit

sind Eculizumab und Ravulizumab, die beide zur Gruppe der C5-Inhibitoren gehören, die in Deutschland etablierten Standardtherapien für die Behandlung von Patienten mit hämolytischer PNH. Dies wurde so auch bei der Benennung der zVT durch den G-BA, sowie den Fachgesellschaften in ihren schriftlichen Stellungnahmen bestätigt (16). Eculizumab muss alle 2 Wochen, Ravulizumab alle 8 Wochen i.v. verabreicht werden. Crovalimab, ebenfalls ein C5-Inhibitor, unterscheidet sich zwar in seiner Wirksamkeit nicht zu den bereits zugelassenen C5-Inhibitoren, durch die lange Halbwertszeit und hochkonzentrierte Formulierung, bietet Crovalimab den Patienten aber die Möglichkeit der s.c. und weniger invasiven Applikationsform, sogar mit der Option als Selbstadministration. Zudem muss Crovalimab nur alle vier Wochen verabreicht werden. Damit stellt Crovalimab eine relevante Therapieoption für Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet dar.

Eine quantitative Abschätzung des Anteils der Patienten, für welche eine Umstellung der Therapie auf bzw. eine Neubehandlung mit Crovalimab in Frage kommt, ist aufgrund vielfältiger zu berücksichtigender Faktoren nicht möglich. Es ist daher davon auszugehen, dass durch die seltene und weniger invasive Gabe Eculizumab zum größten Teil durch Crovalimab ersetzt werden wird.

Die Zahl der GKV-Patienten mit PNH, für welche Crovalimab eingesetzt werden kann, wurde in Abschnitt 3.2.5 auf 86–190 Patienten geschätzt. Aufgrund der sehr ähnlichen Anwendungsgebiete, einer vergleichbaren Wirksamkeit und Verträglichkeit von Crovalimab und Eculizumab bzw. Ravulizumab, stellt Crovalimab eine relevante therapeutische Alternative in PNH dar und kann die Anwendung von anderen Wirkstoffen derselben Wirkstoffklasse ersetzen. Mit der Zulassung von Crovalimab werden keine zusätzlichen Patienten behandelt, sondern Patienten werden anteilig von Eculizumab oder Ravulizumab i.v. zur Crovalimab s.c.-Darreichungsform wechseln bzw. direkt auf Crovalimab eingestellt. Da keine zusätzlichen Patienten behandelt werden, wird von einem geringen Einfluss durch Crovalimab auf die gesamten Ausgaben für die GKV ausgegangen.

Patientenpräferenzen

In diversen Untersuchungen zur Patientenpräferenz von s.c. Darreichungsformen konnte gezeigt werden, dass Patienten die s.c. Verabreichung im Vergleich zur i.v. Applikation aufgrund von Zeit- und Ressourceneinsparungen präferieren (17–23). Auch in den Crovalimab Phase III-Studien wurde die Patientenpräferenz über den PPQ (Patient preference questionnaire) Fragebogen erhoben (9). So zeigt sich über beide Studien hinweg ein konsistentes Bild. Über 84 % der Patienten in der COMMODORE 2, respektive der COMMODORE 1-Studie, bevorzugen die Behandlung mit Crovalimab gegenüber Eculizumab. Die drei am häufigsten genannten Gründe hierfür waren die Art und Weise der Behandlung, weniger Krankenhausbesuche und eine insgesamt kürzere Behandlungsdauer. Die Patienten profitieren durch die s.c. Gabe und die geringe Dosierungsfrequenz von Crovalimab von einer erhöhten Flexibilität und der Chance, ihr Leben ohne Einschränkungen im privaten und beruflichen Leben individuell gestalten zu können. Insgesamt ist keine wesentliche Veränderung der zu erwartenden Versorgungsanteile zu erwarten, da Crovalimab die Anwendung von gleichwertigen Therapien ersetzen wird.

Kontraindikationen

Laut Fachinformation liegen neben der Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile für eine Therapie mit Crovalimab folgende Gegenanzeigen vor:

- Patienten mit nicht abgeklungener Neisseria meningitidis-Infektion
- Patienten, die derzeit nicht gegen Neisseria meningitidis geimpft sind, es sei denn, sie erhalten bis 2 Wochen nach der Impfung eine geeignete Antibiotikaphylaxe.

Für die genannten Kontraindikationen liegen keine verlässlichen Angaben zu Häufigkeiten vor. Aus diesem Grund wird die Zielpopulation an dieser Stelle nicht aufgrund von Kontraindikationen eingeschränkt.

Therapieabbrüche

Es liegt keine Evidenz zur Häufung von Therapieabbrüchen unter Therapie mit Crovalimab vor. Es wird auf Basis dieser Ergebnisse eine niedrige Therapieabbruchrate für das zu bewertende Arzneimittel Crovalimab mit keinen relevanten Auswirkungen auf den zu erwartenden Versorgungsanteil erwartet.

Aufteilung ambulant/stationär

Es ist zu erwarten, dass eine Therapie mit Crovalimab aufgrund der s.c. Applikation überwiegend im ambulanten Bereich und bei Applikation durch den Patienten selbst, häufig sogar im häuslichen Umfeld des Patienten, erfolgt. In dieser Hinsicht kann Crovalimab als eine ressourcenschonende Optimierung der Versorgung von Patienten mit PNH gesehen werden.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Aus den oben genannten Gründen lässt sich zusammenfassend festhalten, dass Crovalimab die Versorgung von PNH-Patienten optimieren kann. Der Einfluss auf die gesamten Ausgaben für die GKV durch Crovalimab wird dabei als sehr gering geschätzt.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum

der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Angaben zum Behandlungsmodus, zur Dosierung und zum Jahresdurchschnittsverbrauch der Therapien basieren auf den jeweiligen Fachinformationen (1–3, 24).

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von KG wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2021 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (4).

Die Arzneimittelkosten wurden auf Grundlage der aktuell veröffentlichten Angaben zum Apothekenabgabepreis in der Lauer-Taxe (Stand: 01.09.2024) berechnet.

Angaben zu zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen und deren Häufigkeiten (Abschnitt 3.3.4) wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen, die EBM-Ziffern, Punktwerte und Kosten der einzelnen GKV-Leistungen dem einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) mit dem Stand 3. Quartal 2024 (13). Die Ermittlung der anfallenden Zuschläge für die Herstellung von parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern erfolgte auf Basis des Schiedsspruches vom 14. Oktober 2022 (14, 25).

Die Jahrestherapiekosten wurden anhand der Angaben aus den Abschnitten 3.3.1, 3.3.2, 3.3.3 und 3.3.4 berechnet (26).

Zur Darstellung des Versorgungsanteils von Crovalimab wurden Angaben aus der Fachinformation von Crovalimab herangezogen. Untersuchungen zur Patientenpräferenz im Hinblick auf die Applikationsart wurden über eine orientierende Literaturrecherche identifiziert.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

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. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit: Körpermaße der Bevölkerung nach Altersgruppen: Endergebnisse (Stand 27. März 2023). URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/koerpermasse-ingesamt.html> [aufgerufen am: 23.07.2024].
5. Gatault P, Brachet G, Ternant D, Degenne D, Récipon G, Barbet C et al. Therapeutic drug monitoring of eculizumab: Rationale for an individualized dosing schedule. *MABs*; 7(6):1205–11, 2015. doi: 10.1080/19420862.2015.1086049.
6. Dingli D, Matos JE, Lehrhaupt K, Krishnan S, Yeh M, Fishman J et al. The burden of illness in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria receiving treatment with the C5-inhibitors eculizumab or ravulizumab: results from a US patient survey. *Ann Hematol*; 101(2):251–63, 2022. doi: 10.1007/s00277-021-04715-5.
7. Schwartz CE, Stark RB, Borowiec K, Nolte S, Myren K-J. Norm-based comparison of the quality-of-life impact of ravulizumab and eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Orphanet J Rare Dis*; 16(1):389, 2021. doi: 10.1186/s13023-021-02016-8.
8. Wong R, Fishman J, Wilson K, Yeh M, Al-Adhami M, Zion A et al. Comparative Effectiveness of Pegcetacoplan Versus Ravulizumab and Eculizumab in Complement Inhibitor-Naïve Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: A Matching-Adjusted Indirect Comparison. *Adv Ther*; 40(4):1571–89, 2023. doi: 10.1007/s12325-023-02438-9.
9. F. Hoffmann-La Roche Ltd. Primary CSR - Study BO42162: A Phase III, Randomized, Open-Label, Active-Controlled, Multicenter Study Evaluating The Efficacy And Safety Of Crovalimab Versus Eculizumab In Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) Not Previously Treated With Complement Inhibitors: Report No. 1109893. April, 2023; 2023.
10. F. Hoffmann-La Roche Ltd. Primary CSR - Study BO42161: A Phase III, Randomized, Open-Label, Active-Controlled, Multicenter Study Evaluating the Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Efficacy of Crovalimab versus Eculizumab in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) Currently Treated with Complement Inhibitors: Report No. 1109894. April, 2023; 2023.
11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden - Version 7.0 vom 19.09.2023; 2023.

12. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses: Stand: 20. Februar 2024; 2024.
13. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM): Stand: 3. Quartal 2024. URL: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_3._Quartal_2024.pdf.
14. GKV-SV. Anlage_3_zur_Hilfstaxe: Stand 01.03.2022.
15. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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): Loncastuximab tesirin (Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom und hochmalignes B-Zell-Lymphom, nach ≥ 2 Vortherapien); 2.11.2023.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2023-B-152 Crovalimab zur Behandlung von Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie, 2023.
17. O'Shaughnessy J, Sousa S, Cruz J, Fallowfield L, Auvinen P, Pulido C et al. Preference for the fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab for subcutaneous injection in patients with HER2-positive early breast cancer (PHranceSCa): A randomised, open-label phase II study. *Eur J Cancer*; 152:223–32, 2021. doi: 10.1016/j.ejca.2021.03.047.
18. Overton PM, Shalet N, Somers F, Allen JA. Patient Preferences for Subcutaneous versus Intravenous Administration of Treatment for Chronic Immune System Disorders: A Systematic Review. *Patient Prefer Adherence*; 15:811–34, 2021. doi: 10.2147/PPA.S303279.
19. Pivot X, Gligorov J, Müller V, Barrett-Lee P, Verma S, Knoop A et al. Preference for subcutaneous or intravenous administration of trastuzumab in patients with HER2-positive early breast cancer (PrefHer): an open-label randomised study. *Lancet Oncol*; 14(10):962–70, 2013. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70383-8.
20. Poh YJ, Baptista B, D'Cruz DP. Subcutaneous and intravenous belimumab in the treatment of systemic lupus erythematosus: a review of data on subcutaneous and intravenous administration. *Expert Rev Clin Immunol*; 13(10):925–38, 2017. doi: 10.1080/1744666X.2017.1371592.
21. Ahmed HM, Abohamad S, Elfishawi M, Hegazy MT, Vijaykumar K. Subcutaneous formulation of belimumab in treatment of systemic lupus erythematosus: a critical review with focus on safety and satisfaction. *Patient Prefer Adherence*; 12:2475–9, 2018. doi: 10.2147/PPA.S147163.
22. Davies A, Berge C, Boehnke A, Dadabhoy A, Lugtenburg P, Rule S et al. Subcutaneous Rituximab for the Treatment of B-Cell Hematologic Malignancies: A Review of the Scientific Rationale and Clinical Development. *Adv Ther*; 34(10):2210–31, 2017. doi: 10.1007/s12325-017-0610-z.
23. Cappuzzo F, Zvirbule Z, Korbenfeld E, Kolb-Sielecki J, Isla D, Castro Sanchez AY et al. A study to evaluate patient- and healthcare professional-reported preferences for

- atezolizumab subcutaneous vs intravenous for the treatment of non-small cell lung cancer: [Data on file]; 2024.
24. Swedish Orphan Biovitrum AB. Fachinformation ASPAVELI: Stand: Mai 2024. URL: <https://www.fachinfo.de/api/public/fachinfo/pdf/023594> [aufgerufen am: 22.07.2024].
 25. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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): Relugolix (Prostatakarzinom, fortgeschritten, hormonsensitiv); 6.4.2023.
 26. Roche Pharma AG. Herleitung der Therapiekosten für Crovalimab und der zweckmäßigen Vergleichstherapie: [Data on file]; 2024.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgende Beschreibung wurde aus dem deutschen European Public Assessment Report – Product Information (EPAR-PI) Anhang I (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) bzw. der Fachinformationen zu Piasky entnommen (1, 2).

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 intravenöse Infusion (an Tag 1) verabreicht wird, gefolgt von vier weiteren wöchentlichen Initialdosen, die (an den Tagen 2, 8, 15 und 22) als subkutane Injektion verabreicht werden. Die Erhaltungsdosis wird erstmals an Tag 29 und dann alle 4 Wochen als subkutane Injektion verabreicht. Die zu verabreichenden Dosen basieren auf dem Körpergewicht des Patienten, wie in Tabelle 3-16 dargestellt.

Bei Patienten, die von einer Behandlung mit einem anderen Komplementinhibitor umgestellt werden, ist die erste intravenöse 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). Die Verabreichung der nachfolgenden subkutanen Initial- und Erhaltungsdosen von Piasky erfolgt entsprechend dem in Tabelle 3-16 angegebenen Schema.

Tabelle 3-16: Dosierungsschema von Piasky basierend auf dem Körpergewicht

Körpergewicht	≥ 40 kg bis < 100 kg	≥ 100 kg
Initialdosis		
Tag 1	1 000 mg (intravenös)	1 500 mg (intravenös)
Tag 2, 8, 15, 22	340 mg (subkutan)	340 mg (subkutan)
Erhaltungsdosis		
Tag 29 und danach Q4W ^a	680 mg (subkutan)	1 020 mg (subkutan)

^a Q4W = alle 4 Wochen

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).

Verspätete oder versäumte Dosen

Falls eine geplante Dosis vollständig oder ein Teil einer geplanten Dosis von Piasky versäumt wurde, sollte die fehlende Dosis oder der Rest der geplanten Dosis so bald wie möglich vor dem Tag der nächsten geplanten Dosis verabreicht werden. Die nächste Dosis ist dann am regulär geplanten Verabreichungstag anzuwenden. Nehmen Sie nicht zwei Dosen oder verabreichen Sie nicht mehr als die verschriebene Dosis am selben Tag, wenn Sie die vorherige Anwendung vergessen haben.

Dosisanpassungen

Eine Anpassung der Erhaltungsdosis ist erforderlich, wenn sich das Körpergewicht des Patienten im Verlauf der Behandlung um 10 % oder mehr verändert und dauerhaft über oder unter 100 kg liegt (für die empfohlene Dosis siehe Tabelle 3-16). Dementsprechend ist das Körpergewicht des Patienten in regelmäßigen Abständen zu überwachen.

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.

Art der Anwendung

Piasky wird als intravenöse Infusion (erste Dosis) und als subkutane Injektion (weitere Dosen) verabreicht.

Intravenöse Verabreichung

Piasky ist für die intravenöse Verabreichung unter angemessener aseptischer Technik zuzubereiten. Piasky muss von medizinischem Fachpersonal verdünnt und als intravenöse Infusion über 60 Minuten \pm 10 Minuten (1 000 mg) oder 90 Minuten \pm 10 Minuten (1 500 mg) verabreicht werden. Piasky darf nicht als intravenöse Druck- oder Bolusinjektion angewendet werden.

Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6 der Fachinformation.

Die Infusion von Crovalimab kann verlangsamt oder unterbrochen werden, wenn der Patient eine Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion entwickelt. Die Infusion ist sofort abbrechen, wenn bei dem Patienten eine schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktion auftritt (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Subkutane Verabreichung

Piasky muss unverdünnt angewendet und mit angemessener aseptischer Technik zubereitet werden. Es wird empfohlen, Piasky in den Bauch zu injizieren. Bei jeder Injektion in den Bauch ist die Injektionsstelle zu wechseln. Die Injektionen dürfen niemals in Leberflecken, Narben,

blaue Flecken oder Bereiche injiziert werden, in denen die Haut empfindlich, geschwollen, gerötet, verhärtet oder verletzt ist.

Anwendung durch den Patienten und/oder die Betreuungsperson

Nach einer entsprechenden Einweisung in die subkutane Injektionstechnik kann der Patient Piasky selbst verabreichen oder die Betreuungsperson kann Piasky ohne ärztliche Aufsicht verabreichen, wenn der behandelnde Arzt dies für angemessen hält.

Eine umfassende Anleitung zur Anwendung von Piasky befindet sich am Ende der Packungsbeilage.

Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.
- Patienten mit nicht abgeklungener *Neisseria meningitidis*-Infektion.
- Patienten, die derzeit nicht gegen *Neisseria meningitidis* geimpft sind, es sei denn, sie erhalten bis 2 Wochen nach der Impfung eine geeignete Antibiotikaphylaxe (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Schwerwiegende Meningokokken-Infektion

Aufgrund seines Wirkmechanismus kann die Anwendung von Crovalimab die Anfälligkeit des Patienten für Meningokokken-Infektionen (Septikämie und/oder Meningitis) erhöhen. Bei Patienten, die mit terminalen Komplementinhibitoren behandelt wurden, wurden Fälle von schwerwiegenden oder tödlichen Meningokokken-Infektionen/-Sepsis berichtet, was eine bekannte Klassenwirkung ist.

Meningokokken-Infektionen können schnell lebensbedrohlich oder tödlich werden, wenn sie nicht rechtzeitig erkannt und behandelt werden. 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 Antibiotikaphylaxe erhalten. Zur Vorbeugung gegen die häufig pathogenen Meningokokken-Serogruppen werden, sofern verfügbar, Impfstoffe gegen die Serogruppen A, C, Y, W und B empfohlen. Die Patienten

müssen ihren Impfstatus gemäß den geltenden lokalen Impfleitlinien auf dem aktuellen Stand halten. Wenn der Patient von einer anderen Behandlung mit einem terminalen Komplementinhibitor umgestellt wird, hat der Arzt zu überprüfen, ob die Meningokokken-Impfung gemäß den lokalen Richtlinien für die Impfung aktuell ist. Die Impfung kann das Komplementsystem weiter aktivieren. Infolgedessen kann es bei Patienten mit komplementvermittelten Erkrankungen, einschließlich PNH, zu einer vorübergehenden Verschlechterung der Anzeichen und Symptome der Grunderkrankung, wie z. B. Hämolyse, kommen. Daher sind die Patienten nach der empfohlenen Impfung engmaschig auf Krankheitssymptome zu überwachen.

Möglicherweise reicht die Impfung nicht aus, um eine Meningokokken-Infektion zu verhindern. Die prophylaktische Anwendung antibakterieller Wirkstoffe ist auf der Grundlage lokaler Empfehlungen abzuwägen. Alle Patienten sind auf frühe Anzeichen einer Meningokokken-Infektion zu überwachen, bei Verdacht auf eine Infektion sofort zu untersuchen und bei Bedarf mit geeigneten Antibiotika zu behandeln. 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. Die Ärzte müssen den Nutzen und die Risiken einer Behandlung mit Piasky mit den Patienten besprechen und ihnen einen Leitfaden für Patienten/Betreuungspersonen und einen Patientenpass aushändigen.

Andere systemische Infektionen

Aufgrund seines Wirkmechanismus muss Crovalimab bei Patienten mit aktiven systemischen Infektionen mit Vorsicht angewendet werden. Patienten können eine erhöhte Infektionsanfälligkeit aufweisen, insbesondere gegenüber *Neisseria* spp. und anderen verkapselten Bakterien. Impfungen zur Prophylaxe von Infektionen mit *Streptococcus pneumoniae* und *Haemophilus influenzae* Typ b (Hib) müssen entsprechend den lokalen Richtlinien verabreicht werden.

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 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.

Patienten sollten Informationen aus der Packungsbeilage erhalten, um ihr Bewusstsein für die Anzeichen und Symptome potenzieller schwerwiegender Infektionen zu schärfen.

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 Immunkomplex-vermittelten Reaktionen vom Typ III führen, die auch als Typ-III-Immunkomplex-Reaktionen bezeichnet werden. Bei Patienten, die zuvor noch nie mit einem C5-Inhibitor behandelt wurden, oder bei Patienten, bei denen der Wirkstoff einer vorherigen C5-Inhibitor-Behandlung vom Körper ausgeschieden wurde (d. h. seit der letzten Dosis sind mindestens 5,5 Halbwertszeiten der vorherigen Behandlung vergangen), besteht kein Risiko für Typ-III-Immunkomplex-Reaktionen. In klinischen Studien mit Crovalimab wurde über Nebenwirkungen von Immunkomplex-vermittelten Reaktionen des Typs III berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Anzeichen und Symptome von Typ-III-Immunkomplex-Reaktionen, die in klinischen Studien beobachtet wurden, waren Arthralgie und andere Erkrankungen des Bewegungsapparats und des Bindegewebes, Ausschlag und andere Erkrankungen der Haut und der Unterhaut, Fieber, Asthenie/Ermüdung (Fatigue), gastrointestinale Beschwerden, Kopfschmerzen und axonale Neuropathie. Typ-III-Immunkomplex-Reaktionen können sich auch als Nierenanomalien manifestieren, was jedoch in klinischen Studien mit Crovalimab nicht beobachtet wurde.

Aufgrund der in klinischen Studien beobachteten Zeit bis zum Auftreten von Typ-III-Immunkomplex-Reaktionen 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. Bei leichten oder mäßigen Typ-III-Immunkomplex-Reaktionen kann die Anwendung einer symptomatischen Behandlung (z. B. topische Kortikosteroide, Antihistaminika, Antipyretika und/oder Analgetika) in Betracht gezogen werden. Bei schweren Reaktionen kann eine orale oder systemische Kortikosteroidtherapie eingeleitet und wie klinisch indiziert ausgeschlichen werden.

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. Hierzu können allergische Reaktionen oder Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich Anaphylaxie), aber auch eine Reihe anderer Symptome wie Kopfschmerzen oder Muskelschmerzen zählen.

Im Falle einer schweren Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion nach intravenöser Verabreichung von Piasky ist die Behandlung zu unterbrechen und eine geeignete medizinische Behandlung ist einzuleiten. Im Falle einer schwerwiegenden injektionsbedingten Reaktion nach

subkutaner Verabreichung oder jeglicher Inzidenz einer schweren allergischen Reaktion nach intravenöser oder subkutaner 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, die anhand eines erhöhten LDH-Spiegels zusammen mit einer plötzlichen Abnahme der PNH-Klonggröße oder des Hämoglobins, oder dem Wiederauftreten von Symptomen wie Ermüdung (Fatigue), Hämoglobinurie, Abdominalschmerzen, Atemnot (Dyspnoe), schweren unerwünschten vaskulären Ereignissen (einschließlich Thrombose), Dysphagie oder erektiler Dysfunktion identifiziert werden können. Treten nach dem Absetzen Anzeichen und Symptome einer Hämolyse auf, einschließlich eines erhöhten LDH-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. Die Entwicklung von ADA kann einen Verlust der Crovalimab-Exposition bewirken, was in der Folge zu einem Verlust der Wirksamkeit von Crovalimab führen kann. In klinischen Studien wurde bei Patienten, die mit Crovalimab behandelt wurden, ein Wirksamkeitsverlust und ein Expositionsverlust infolge der Entwicklung von ADA beobachtet. Die Patienten sind routinemäßig auf klinische Anzeichen eines Expositions- und eines Wirksamkeitsverlusts, einschließlich schwerwiegender intravaskulärer Hämolyse, zu überwachen. Im Falle einer persistierenden schwerwiegenden 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. Patienten/Betreuungspersonen sind anzuweisen, sofort einen Arzt aufzusuchen, wenn der Patient Anzeichen einer Verschlechterung der PNH entwickelt. Siehe Abschnitte 4.8 und 5.1 der Fachinformation.

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). Bei Patienten, die von einer Therapie mit einem anderen C5-Inhibitor umgestellt werden, wird aufgrund der Bildung von Immunkomplexen ein vorübergehender Anstieg der Clearance beobachtet, was eine schnellere Elimination von Crovalimab bewirkt. Dieser transiente Anstieg der Clearance ist jedoch klinisch nicht relevant und erfordert keine Dosisanpassung bei Patienten, die von einem anderen C5-Inhibitor umgestellt werden.

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Es wird nicht erwartet, dass Crovalimab pharmakokinetische Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln zeigt, die die Metabolisierung von Cytochrom-P450 (CYP)-Enzymen beeinflussen, da sich die Clearance-Signalwege von Immunglobulinen G (IgGs) von denen kleiner Moleküle unterscheiden.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Es ist bekannt, dass humanes IgG die Plazentaschranke nach dem ersten Trimester der Schwangerschaft passiert. Aufgrund seines Wirkmechanismus kann Crovalimab potenziell eine terminale Komplementhemmung im fetalen Kreislauf verursachen.

Daher kann die Anwendung von Piasky bei schwangeren Frauen in Betracht gezogen werden, wenn der klinische Zustand der Frau eine Behandlung mit Crovalimab erfordert.

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).

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Piasky hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Überdosierung

Im Fall einer Überdosierung sind die Patienten engmaschig auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen zu überwachen und eine geeignete symptomatische Behandlung ist einzuleiten.

Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 der Fachinformation aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche

3 Jahre

Nach der Entnahme aus dem Kühlschrank kann die ungeöffnete Durchstechflasche im Umkarton bis zu 7 Tage bei Raumtemperatur (bei bis zu 30 °C) aufbewahrt werden.

Verdünnte Lösung zur intravenösen Infusion

Unter mikrobiologischen Gesichtspunkten muss die verdünnte Lösung zur intravenösen Infusion sofort verwendet werden, es sei denn, die Verdünnungsmethode schließt das Risiko einer mikrobiellen Kontamination aus. Wird es nicht sofort verwendet, liegt die Verantwortung für die Aufbewahrungszeit und die Lagerungsbedingungen beim Anwender.

Wenn die verdünnte Lösung unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen zubereitet wird, kann das Arzneimittel im Kühlschrank bei 2 °C bis 8 °C und bei Raumtemperatur (bis zu 30 °C) gelagert werden. Detaillierte Lagerungsbedingungen der zubereiteten Infusionslösung, abhängig von der Art des verwendeten Infusionsbeutels, sind in Tabelle 3-17 aufgeführt.

Tabelle 3-17: Aufbewahrungsbedingungen für die unter aseptischen Bedingungen zubereitete Infusionslösung

Infusionsbeutel	Lagerungsbedingungen
PO/PE/PP	Bis zu 30 Tage bei 2 °C bis 8 °C lichtgeschützt und bis zu 24 Stunden bei Raumtemperatur (bis 30 °C) unter Umgebungslichtbedingungen. Vor direkter Sonneneinstrahlung schützen.
PVC	Bis zu 12 Stunden bei 2 °C bis 8 °C lichtgeschützt und bis zu 12 Stunden bei Raumtemperatur (bis 30 °C) unter Umgebungslichtbedingungen. Vor direkter Sonneneinstrahlung schützen.

Polyolefine (PO), Polyethylen (PE), Polypropylen (PP), Polyvinylchlorid (PVC)

Unverdünnte Lösung zur subkutanen Injektion

Unter mikrobiologischen Gesichtspunkten muss das Arzneimittel sofort verwendet werden. Wenn es nicht sofort verwendet wird, liegen die Lagerungszeiten und -bedingungen vor der Verwendung in der Verantwortung des Anwenders und sollten normalerweise nicht länger als 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C betragen, es sei denn, die Zubereitung erfolgte unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen.

Wenn Piasky unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen aus der Durchstechflasche in die Spritze aufgezogen wird, kann das Arzneimittel in der verschlossenen Spritze im Kühlschrank bei 2 °C bis 8 °C für bis zu 14 Tage lichtgeschützt und bei Raumtemperatur (bis zu 30 °C) für bis zu 24 Stunden bei Umgebungslicht aufbewahrt werden.

Die Lösung von Piasky muss vor direkter Sonneneinstrahlung geschützt werden.

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 intravenösen Infusion und der unverdünnten Lösung zur subkutanen Injektion, siehe Abschnitt 6.3 der Fachinformation.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Durchstechflasche mit Piasky ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt.

Piasky wird verdünnt zur intravenösen Infusion oder unverdünnt zur subkutanen Injektion angewendet.

Piasky muss vor der Anwendung visuell überprüft werden, um sicherzustellen, dass keine Partikel oder Verfärbungen vorhanden sind. Piasky ist eine klare bis stark opaleszente und nahezu farblose bis bräunlich-gelbe Lösung. Piasky muss entsorgt werden, wenn das Arzneimittel trüb oder verfärbt aussieht oder Partikel enthält.

Intravenöse Verabreichung

Piasky muss von medizinischem Fachpersonal unter aseptischer Technik zubereitet werden. Die Lösung von Piasky muss vor der Anwendung mit Natriumchlorid-Infusionslösung 9 mg/ml (0,9 %) verdünnt werden. Während der Anwendung muss ein 0,2- μ m-Inline-Filter mit dem Infusionsset verwendet werden.

Während der intravenösen Anwendung muss ein dafür vorgesehener Infusionsschlauch verwendet werden.

Verdünnung

1. Mit einer sterilen Spritze das erforderliche Volumen von Piasky aus der Durchstechflasche entnehmen (siehe Tabelle 3-18) und im Infusionsbeutel verdünnen. Es müssen mehrere Durchstechflaschen verwendet werden, um die erforderliche Menge an Piasky zu erhalten, die dem Infusionsbeutel hinzugefügt werden muss. Verwerfen Sie in der Durchstechflasche übrig gebliebene rekonstituierte Lösung.

Die Verdünnung von Piasky in Infusionsbeuteln, die Natriumchlorid-Infusionslösung 9 mg/ml (0,9 %) enthalten, muss im Bereich von 4–15 mg/ml (Endkonzentration nach Verdünnung) liegen.

Intravenöse Infusionsbeutel mit einem Volumen von 100 ml oder 250 ml können verwendet werden.

Tabelle 3-18: Dosisbeispiel Volumenbestimmung

Dosis (mg)	Konzentration im Beutel (mg/ml)	Volumen von Piasky in 0,9 %iger Natriumchloridlösung* (ml)	Größe der Infusionsbeutel (ml)
1 000	4	5,9	250
1 500	6	8,8	250
1 000	10	5,9	100
1 500	15	8,8	100

* Jede 340 mg-Durchstechflasche enthält ein nominales Füllvolumen von 2,0 ml.

2. Den Infusionsbeutel durch langsames Umdrehen vorsichtig mischen. Nicht schütteln.
3. Den Infusionsbeutel auf Partikel prüfen und falls vorhanden entsorgen.
4. Das Spülen des Infusionsschlauchs ist erforderlich, um die vollständige Gabe der Gesamtdosis sicherzustellen.

Zwischen Piasky und intravenösen Infusionsbeuteln mit produktberührenden Materialien aus Polyvinylchlorid (PVC) oder Polyolefinen (PO) wie Polyethylen (PE) und Polypropylen (PP) wurden keine Inkompatibilitäten festgestellt. Darüber hinaus wurden keine Inkompatibilitäten mit Infusionssets oder Infusionshilfsmitteln mit produktberührenden Materialien aus PVC, PE, Polyurethan (PU), Polybutadien (PBD), Acrylnitril-Butadien-Styrol (ABS), Polycarbonat (PC) oder Polytetrafluorethylen (PTFE) beobachtet.

Lagerungsbedingungen der Infusionsbeutel, siehe Abschnitt 6.3 der Fachinformation.

Subkutane Verabreichung

Piasky ist unverdünnt anzuwenden und muss mit aseptischer Technik zubereitet werden. Es werden eine Spritze, eine Transfernadel und eine Injektionsnadel benötigt, um die Piasky Lösung aus der Durchstechflasche aufzuziehen und subkutan zu injizieren.

Jede Injektion hat ein Volumen von 2 ml, entsprechend 340 mg. Für jede Injektion ist eine 2-ml- oder 3-ml-Spritze zu verwenden. Eine Dosis von 680 mg wird durch zwei aufeinanderfolgende subkutane Injektionen von 340 mg erreicht. Eine Dosis von 1 020 mg wird durch drei aufeinanderfolgende subkutane Injektionen von 340 mg erreicht.

2-ml- oder 3-ml-Spritze

Kriterien: durchsichtige Spritze aus Polypropylen oder Polycarbonat mit Luer-Lock™-Spitze (falls nicht lokal verfügbar, kann eine Spritze mit Luer-Slip™-Spitze verwendet werden), steril, zum einmaligen Gebrauch, latexfrei und pyrogenfrei.

Transfernadel

Kriterien: Edelstahl, steril, vorzugsweise Gauge 18 G mit einfacher Abschrägung bei ca. 45 Grad, um das Risiko einer Nadelstichverletzung zu reduzieren, oder Gauge 21 G Standard-Nadel als alternative Einwegnadel, latexfrei und pyrogenfrei. Eine Transfernadel ohne Filter wird empfohlen.

Injektionsnadel

Kriterien: Subkutannadel, Edelstahl, steril, Stärke 25 G, 26 G oder 27 G, Länge 9 bis 13 mm, zum einmaligen Gebrauch, latexfrei und pyrogenfrei, vorzugsweise einschließlich Nadelschutzsystem.

Weitere Informationen zur Anwendung siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Die folgenden Punkte müssen beim Umgang mit Spritzen und anderen spitzen oder scharfen Medizinutensilien sowie deren Entsorgung strikte Beachtung finden:

- Nadeln und Spritzen dürfen niemals erneut oder gleichzeitig bei anderen Personen verwendet werden.
- Alle verwendeten Nadeln und Spritzen in einem Entsorgungsbehälter für scharfe und spitze Gegenstände entsorgen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine von den zuvor genannten Anforderungen abweichenden Anforderungen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Aus Annex II B und II C des EPAR ergeben sich folgende Anforderungen (2):

Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen***Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]***

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine von den zuvor genannten Anforderungen abweichenden Anforderungen.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Folgende “Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels“ sind in Anhang II D-E des EPAR Produktinformation genannt (2):

Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;

- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

Vor der Markteinführung von Piasky in jedem Mitgliedsstaat muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) mit der zuständigen nationalen Behörde den Inhalt und das Format des Schulungsmaterials, die Erinnerung an Impfungen/Wiederholungsimpfungen und das Programm für den kontrollierten Zugang, einschließlich der Kommunikationsmedien, der Verteilungsmodalitäten und aller anderen Aspekte des Programms, abstimmen.

Das Schulungsmaterial und das Programm für den kontrollierten Zugang dienen dazu, das medizinische Fachpersonal über die Risiken von Piasky zu informieren und darüber aufzuklären, wie Sicherheitsbedenken durch geeignete Impfungen minimiert und bewältigt werden können. Es soll Patienten/Betreuungspersonen aufklären, welche Anzeichen und Symptome von Risiken bestehen, welche Maßnahmen am besten zu ergreifen sind, wenn diese Risiken auftreten, und wann sie dringend ärztliche Hilfe in Anspruch nehmen müssen.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss sicherstellen, dass in jedem Mitgliedsstaat, in dem Piasky vermarktet wird, alle Angehörigen der Gesundheitsberufe und Patienten, von denen zu erwarten ist, dass sie Piasky verschreiben/abgeben und anwenden, Zugang zu dem folgenden Schulungspaket haben bzw. dieses erhalten:

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

Der Leitfaden für medizinisches Fachpersonal (HCP) enthält Informationen über schwerwiegende Infektionen, Meningokokken-Infektionen und schwerwiegende Hämolyse nach Absetzen von Crovalimab bei PNH-Patienten und kann Folgendes umfassen:

- Einzelheiten, wie die Sicherheitsbedenken durch geeignete Impfungen, Überwachung und Behandlung minimiert werden können
- Kernbotschaften in der Patientenberatung
- Anweisungen zum Umgang mit möglichen unerwünschten Ereignissen
- Anmerkungen zur Wichtigkeit der Meldung von Nebenwirkungen

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss sicherstellen, dass in jedem Mitgliedsstaat, in dem Piasky vermarktet wird, ein Programm für den kontrollierten Zugang von Piasky vorhanden ist. Diese zusätzliche Maßnahme zur Risikominimierung zielt darauf ab, das wichtige Risiko einer Meningokokken-Infektion zu bewältigen und insbesondere sicherzustellen, dass der Patient die in der Produktinformation erforderliche Impfung gegen *Neisseria meningitidis*-Infektionen und prophylaktische Antibiotika erhält. Die Zielgruppe für diese zusätzliche Maßnahme zur Risikominimierung ist der Arzt/Apotheker, der den Patienten Crovalimab verordnet/abgibt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss die Ärzte oder Apotheker, die Crovalimab verschreiben/abgeben, jährlich daran erinnern, um sicherzustellen, dass Patienten, die Crovalimab erhalten, gegen Infektionen mit *Neisseria meningitidis* geimpft wurden (unter Verwendung des tetravalenten Impfstoffs).

Der Leitfaden für Patienten/Betreuungspersonen enthält Informationen über schwerwiegende Infektionen, Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion und injektionsbedingte Reaktionen, Meningokokken-Infektionen und schwerwiegende Hämolyse nach Absetzen von Crovalimab bei PNH-Patienten und kann Folgendes umfassen:

- Eine Beschreibung der Anzeichen und Symptome der Risiken
- Beschreibung der besten Vorgehensweise, wenn Anzeichen und Symptome dieser Risiken auftauchen
- Eine Beschreibung, wann dringend ärztliche Hilfe in Anspruch zu nehmen ist, falls Anzeichen und Symptome dieser Risiken auftreten
- Anmerkungen zur Wichtigkeit der Meldung von Nebenwirkungen

Die Patienten erhalten einen Patientenpass, den sie immer bei sich tragen sollten, denn er enthält Informationen über die wichtigsten Anzeichen und Symptome von Meningokokken-Infektionen und schweren allergischen Reaktionen sowie Anweisungen, einen Notarzt aufzusuchen, wenn bei ihnen Symptome von Meningokokken-Infektionen und/oder schwere allergische Reaktionen auftreten.

Der Patientenpass enthält auch einen Warnhinweis für medizinisches Fachpersonal, das den Patienten behandelt, in dem angegeben wird, dass der Patient Crovalimab erhält.

Die Hauptangaben im Patientenpass sind:

- Beschreibung der wichtigsten Anzeichen und Symptome von Meningokokken-Infektionen und schweren allergischen Reaktionen
- Eine Erklärung, dass der Patientenpass nach der letzten Crovalimab-Dosis 11 Monate aufbewahrt werden muss.
- Eine Beschreibung, wann dringend ärztliche Hilfe in Anspruch zu nehmen ist, falls Anzeichen und Symptome dieser Risiken auftreten sollten
- Kontaktdaten des behandelnden Arztes

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine von den zuvor genannten Anforderungen abweichenden Anforderungen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Tabelle 3-19: Zusammenfassende Tabelle der Pharmakovigilanzaktivitäten und Aktivitäten zur Risikominimierung nach Sicherheitsbedenken

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
Schwerwiegende Infektionen	<p>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <p>Die empfohlene Risikokommunikation ist in der Fachinformation beschrieben:</p> <ul style="list-style-type: none"> Abschnitt 4.4: Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung <p>Es wird empfohlen, den Patienten gemäß den lokalen Impfleitlinien zu impfen, um Infektionen mit <i>Streptococcus pneumoniae</i> und <i>Haemophilus influenzae Typ b</i> zu verhindern.</p> <p>Es wird empfohlen, Patienten mit einer aktiven systemischen Infektion engmaschig auf Anzeichen und Symptome einer sich verschlimmernden Infektion zu überwachen.</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> Leitfaden für medizinisches Fachpersonal Leitfaden für Patienten/Betreuungspersonen 	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinaus:</p> <p>Keine.</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</p> <p>Studie MO45473</p>
Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion und Reaktionen an der Injektionsstelle	<p>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <p>Die empfohlene Risikokommunikation ist in der Fachinformation beschrieben:</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinaus:</p>

	<ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.2: Dosierung und Art der Anwendung • Abschnitt 4.4: Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung <p>Es wird empfohlen, dass der Patient/die Betreuungsperson die subkutane Verabreichung nach entsprechender Schulung ohne Aufsicht des medizinischen Fachpersonals durchführen kann, wenn der behandelnde Arzt dies für angemessen hält.</p> <p>Es wird empfohlen, die intravenöse Infusion der Initialdosis zu verlangsamen oder zu unterbrechen, wenn Reaktionen im Zusammenhang mit der Infusion auftreten, oder die Behandlung sofort abbrechen, wenn bei dem Patient eine schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktion auftritt.</p> <p>Es wird empfohlen, dass der Patient/die Betreuungsperson sofort einen Arzt aufsucht, wenn der Patient Symptome einer schwerwiegenden allergischen Reaktion entwickelt, und dass er sich mit dem medizinischen Fachpersonal über die Fortsetzung der Behandlung mit Crovalimab und die Verabreichung einer geeigneten Therapie berät.</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leitfaden für Patienten/Betreuungspersonen • Patientenpass 	<p>Keine.</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</p> <p>Keine.</p>
<p>Typ-III-Immunkomplex-Reaktionen bei Patienten, die von Eculizumab oder Ravulizumab zu Crovalimab (und umgekehrt) wechseln</p>	<p>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <p>Die empfohlene Risikokommunikation ist in der Fachinformation beschrieben:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.4: Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung <p>Es wird empfohlen, in den ersten 30 Tagen nach der Umstellung von Eculizumab oder Ravulizumab auf Crovalimab das Auftreten von Symptomen einer Typ-III-Immunkomplex-Reaktion zu überwachen. Es werden Leitlinien für geeignete Behandlungen im Falle von milden / moderaten oder schweren Reaktionen gegeben.</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinaus:</p> <p>Keine.</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</p> <p>Keine.</p>

	<p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <p>Keine.</p>	
Meningokokken-Infektion	<p>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <p>Die empfohlene Risikokommunikation ist in der Fachinformation beschrieben:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.3: Kontraindikationen • Abschnitt 4.4: Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung <p>Erforderlich ist eine Impfung des Patienten mit einem tetravalenten Meningokokken-Impfstoff mindestens 2 Wochen vor der ersten Dosis der Crovalimab-Behandlung. Wenn eine sofortige Behandlung mit Crovalimab bei einem nicht geimpften Patienten angezeigt ist, sollte die erforderliche Impfung so bald wie möglich verabreicht werden, und die Patienten sollten ab Beginn der Crovalimab-Behandlung bis zwei Wochen nach der Impfung eine Antibiotikaphylaxe erhalten; außerdem sollte der Impfschutz gemäß den geltenden lokalen Leitlinien auf dem neuesten Stand gehalten werden.</p> <p>Es wird empfohlen, den Patienten engmaschig auf eine Verschlimmerung der PNH-Symptome (einschließlich Hämolyse) nach der Impfung zu überwachen.</p> <p>Es wird empfohlen, den Patienten auf frühe Anzeichen einer Meningokokken-Infektion zu überwachen und den Einsatz von Antibiotika auf der Grundlage lokaler Leitlinien in Erwägung zu ziehen, den Patienten über diese Anzeichen und Symptome sowie die entsprechenden Schritte zu informieren und ihn aufzufordern unverzüglich ärztliche Hilfe in Anspruch zu nehmen. Der Arzt muss mit den Patienten die Vorteile und Risiken der Crovalimab-Behandlung besprechen.</p> <p>Es wird empfohlen, den Patienten einen Patientenpass und einen Leitfaden für Patienten/Betreuungspersonen auszuhändigen.</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leitfaden für medizinisches Fachpersonal • Leitfaden für Patienten/Betreuungspersonen 	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinaus:</p> <p>Angeleiteter Fragebogen (<i>Guided Questionnaire</i>)</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</p> <p>Studie MO45473</p>

	<ul style="list-style-type: none"> • Patientenpass • Erinnerung an die Impfung/Auffrischungsimpfung für medizinisches Fachpersonal 	
Schwerwiegende Hämolyse nach Absetzen des Arzneimittels	<p>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <p>Die empfohlene Risikokommunikation ist in der Fachinformation beschrieben:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.4: Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung <p>Es ist erforderlich, den Patienten nach Behandlungsabbruch engmaschig auf Anzeichen und Symptome einer schwerwiegenden intravaskulären Hämolyse zu überwachen, sofern der Patient nicht auf eine andere Behandlung für PNH umgestellt wird.</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leitfaden für medizinisches Fachpersonal • Leitfaden für Patienten/Betreuungspersonen 	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinaus:</p> <p>Keine.</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</p> <p>Studie MO45473</p>
Maligne Erkrankungen und hämatologische Anomalien	<p>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <p>Keine.</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <p>Keine.</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinaus:</p> <p>Keine.</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</p> <p>Studie MO45473</p>
Immunogenität	<p>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <p>Die empfohlene Risikokommunikation ist in der Fachinformation beschrieben:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.4: Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung • Abschnitt 4.8: Nebenwirkungen <p>Es ist erforderlich, den Patienten auf klinische Anzeichen eines Verlusts der Exposition und Wirksamkeit, einschließlich schwerwiegender intravaskulärer Hämolyse, zu überwachen. Im Falle einer anhaltenden schwerwiegenden</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinaus:</p> <p>Keine.</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</p> <p>Keine.</p>

	<p>intravaskulären Hämolyse trotz ordnungsgemäßer Behandlung mit Crovalimab sollten die Patienten umgehend untersucht werden, um die Ätiologie zu ermitteln, und es sollte die Möglichkeit der Entwicklung von ADAs in Betracht gezogen werden, die zum Verlust der Exposition und Wirksamkeit führen. Es sollte eine Nutzen-Risiko-Abwägung zwischen der Fortsetzung der Crovalimab-Behandlung und der Umstellung auf eine alternative Therapie vorgenommen werden. Patienten/ Betreuungspersonen sollten darauf hingewiesen werden, dass sie sich unverzüglich an einen Arzt wenden sollten, wenn bei dem Patienten Anzeichen einer Verschlechterung der PNH auftreten.</p> <p>Es wird empfohlen, dass der Patient bei klinischen Anzeichen eines Wirkungsverlustes unverzüglich von medizinischen Fachpersonal untersucht wird, wie in Abschnitt 4.4 der Fachinformation beschrieben.</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <p>Keine.</p>	
Schwangerschaft und/oder Stillzeit	<p>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <p>Die empfohlene Risikokommunikation ist in der Fachinformation beschrieben:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.6: Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit <p>Es wird empfohlen, dass eine Frau im gebärfähigen Alter, der Crovalimab verschrieben wurde, ihren Arzt kontaktiert, wenn die Patientin beabsichtigt, schwanger zu werden oder vermutet, dass sie schwanger ist.</p> <p>Es wird empfohlen, dass das medizinische Fachpersonal abwägt, ob das Stillen unterbrochen oder die Crovalimab-Behandlung abgebrochen werden soll, wobei der Nutzen des Stillens für den Säugling und der Nutzen der Behandlung für die Mutter zu berücksichtigen sind.</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <p>Keine.</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinaus:</p> <p>Keine.</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</p> <p>Studie MO45473</p>
Quelle: (3)		

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es ergeben sich keine weiteren Anforderungen hinsichtlich der qualitätsgesicherten Anwendung.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Den Informationen in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 liegen folgende Dokumente zugrunde: EPAR Product Information (deutsch), Risk-Management-Plan und die Fachinformationen von Piasky (1–3).

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 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. Roche Registration GmbH. EPAR PI (Deutsch): Crovalimab (Piasky). URL: https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/piasky-epar-product-information_de.pdf [aufgerufen am: 30.08.2024].
3. F. Hoffman-La Roche Ltd. EU RISK MANAGEMENT PLAN FOR PIASKY®/CROVALIMAB: Version 1.0. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp/piasky-epar-risk-management-plan_en.pdf [aufgerufen am: 30.08.2024].

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-11 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-20: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
	Nicht zutreffend.		

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Die Fachinformation hat den Stand von August 2024 (1).

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-11, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-11 bei.

Nicht zutreffend.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Nicht zutreffend.

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. Roche Pharma AG. Fachinformation Crovalimab: Stand: August 2024. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/024446/piasky-r> [aufgerufen am: 30.08.2024].