

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Crovalimab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 13.09.2024 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Crovalimab im Vergleich mit Eculizumab oder Ravulizumab als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen und pädiatrischen Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von ≥ 40 kg

- mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH) mit einer hohen Krankheitsaktivität, gekennzeichnet durch klinische Symptome einer Hämolyse
- mit PNH, die einen Komplementkomponente-5 (C5)-Inhibitor seit ≥ 6 Monaten erhalten und klinisch stabil sind.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Crovalimab

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Erwachsene und pädiatrische Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von ≥ 40 kg mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH) mit einer hohen Krankheitsaktivität, gekennzeichnet durch klinische Symptome einer Hämolyse ^{b, c}	Eculizumab oder Ravulizumab ^d
2	Erwachsene und pädiatrische Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von ≥ 40 kg mit PNH, die einen C5-Inhibitor seit ≥ 6 Monaten erhalten und klinisch stabil sind ^b	Eculizumab oder Ravulizumab ^d

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU gemäß der Einschlusskriterien in Modul 4 A Abschnitt 4.2.2 **fett** markiert.
 b. Es wird davon ausgegangen, dass vom vorgelegten Anwendungsgebiet nur behandlungsbedürftige Patientinnen und Patienten mit PNH und klinischen Symptomen einer Hämolyse umfasst sind. Patientinnen und Patienten mit begleitend auftretendem Knochenmarkversagen – auch im Rahmen einer aplastischen Anämie – werden hier nicht weiter betrachtet. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird ferner davon ausgegangen, dass eine allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie mit Crovalimab nicht angezeigt ist. Zudem wird bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie davon ausgegangen, dass bei den Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapie mit Crovalimab keine Indikation zur Umstellung der Behandlung auf eine C3-Inhibition vorliegt.
 c. In Bezug auf Patientinnen und Patienten, die trotz Behandlung mit einem C5-Inhibitor weiterhin symptomatisch sind, stellt die Fortführung einer unzureichenden Therapie bei bestehenden Optimierungsmöglichkeiten nicht die zweckmäßige Vergleichstherapie dar. Es wird davon ausgegangen, dass bei der Behandlung mit Eculizumab oder Ravulizumab bei Bedarf mögliche Dosisanpassungen in Form einer Anpassung des Dosisintervalls ausgeschöpft werden.
 d. Es wird vorausgesetzt, dass sowohl im Interventions- als auch im Kontrollarm unterstützende Maßnahmen entsprechend dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse durchgeführt werden.
 G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PNH: paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie; pU: pharmazeutischer Unternehmer

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden folgende Bezeichnungen für die Fragestellungen verwendet:

Fragestellung 1: hohe Krankheitsaktivität

Fragestellung 2: klinisch stabil, nach mindestens 6 Monaten Behandlung mit einem C5-Inhibitor

Der pU folgt der Festlegung des G-BA für beide Fragestellungen und wählt jeweils Eculizumab als zweckmäßige Vergleichstherapie aus.

Der pU betrachtet die Patientinnen und Patienten mit hoher Krankheitsaktivität und die Patientinnen und Patienten, die nach mindestens 6 Monaten Behandlung mit einem C5-

Inhibitor klinisch stabil sind, zwar getrennt voneinander, nimmt aber keine Unterteilung in 2 Fragestellungen vor. Den Zusatznutzen leitet der pU für die Gesamtpopulation der Patientinnen und Patienten mit PNH ab, ohne zwischen den Patientenpopulationen zu differenzieren. Die vorliegende Bewertung wird entsprechend der Festlegung des G-BA für die beiden Fragestellungen 1 und 2 separat durchgeführt.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen.

Fragestellung 1: hohe Krankheitsaktivität

Studienpool und Studiendesign

Studie COMMODORE 2

Für die Fragestellung 1 wird die Studie COMMODORE 2 in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Die Studie COMMODORE 2 ist eine randomisierte, offene, multizentrische, aktiv kontrollierte Nichtunterlegenheitsstudie. In die Studie wurden Patientinnen und Patienten mit PNH eingeschlossen, die zuvor noch nie mit einem C5-Komplementinhibitor behandelt wurden. Voraussetzung für die Teilnahme an der Studie war das Vorliegen von mindestens 1 PNH-assoziierten Symptom innerhalb von 3 Monaten vor Screening und einem Laktatdehydrogenase (LDH)-Wert von ≥ 2 -mal der oberen Grenze des Normbereichs (ULN) als Zeichen für eine hohe Krankheitsaktivität.

Ein Ausschlusskriterium für die Teilnahme an der Studie war ein Hämoglobinwert ≤ 7 g/dl oder zwischen > 7 und ≤ 9 g/dl bei gleichzeitig vorhandenen Anzeichen und Symptomen einer Anämie (Angina pectoris, Ohnmacht, Schwindel, Verwirrtheit, schwere oder sich verschlechternde Dyspnoe, schwere oder sich verschlechternde Fatigue, Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke [TIA] oder neuauftretende bzw. sich verschlechternde Herzinsuffizienz) innerhalb von 5 Tagen vor der 1. Dosis der Studienmedikation. In diesen Fällen war jedoch eine Transfusion mit Erythrozytenkonzentrat möglich, um die für den Studieneinschluss erforderlichen Hämoglobinwerte zu erreichen.

Die Studie COMMODORE 2 umfasst 3 Studienarme mit insgesamt 210 Patientinnen und Patienten. In 2 dieser Arme wurden erwachsene Patientinnen und Patienten ab 40 kg Körpergewicht im Verhältnis 2:1 einer Behandlung mit Crovalimab (N = 135) oder Eculizumab (N = 69) zufällig zugeteilt. Die Dauer der randomisierten Studienphase betrug 24 Wochen. Danach konnten die Patientinnen und Patienten an einer Extensionsphase teilnehmen, in der sie ausschließlich Crovalimab erhielten. Die Ergebnisse dieser Extensionsphase sind für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant, da kein Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie gegeben ist. Sie wird im Folgenden daher nicht dargestellt.

Für Patientinnen und Patienten unter 18 Jahren (N = 6) erfolgte keine Randomisierung, sondern alle Patientinnen und Patienten dieser Altersgruppe erhielten eine Behandlung mit Crovalimab (nicht randomisierter Studienarm). Dieser Studienarm wird daher im Folgenden nicht mehr dargestellt.

In die randomisierten Studienarme wurden ausschließlich erwachsene Patientinnen und Patienten eingeschlossen, sodass für Patientinnen und Patienten unter 18 Jahren kein randomisierter Vergleich von Crovalimab mit Eculizumab vorliegt. Der pU legt darüber hinaus keine vergleichenden Daten für diese Altersgruppe vor, sodass eine Bewertung des Zusatznutzens von Crovalimab für diese Patientengruppe nicht möglich ist.

Die Dosierung von Crovalimab und Eculizumab entsprach im Wesentlichen den Vorgaben der jeweiligen Fachinformationen.

In der Studie waren Transfusionsvermeidung und Hämolysekontrolle, letzteres operationalisiert als LDH-Wert $\leq 1,5$ -mal ULN ab Woche 5, als co-primäre Endpunkte definiert. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Endpunkte zur Morbidität und unerwünschten Ereignissen (UEs).

Definition einer hohen Krankheitsaktivität

Die in die Studie COMMODORE 2 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mussten mindestens 1 PNH-assoziiertes Symptom innerhalb von 3 Monaten vor Screening und einen LDH-Wert aufweisen, der die ULN um mehr als das 2-fache überschreitet (siehe oben). Eine genaue Definition einer hohen Krankheitsaktivität findet sich weder in der Fachinformation von Crovalimab noch in der aktuellen Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO). Die vom pU angelegte Definition erfüllt das Kriterium aus der Fachinformation, die Krankheitsaktivität anhand von Symptomen abzubilden und entspricht weitgehend den Kriterien für hohe Krankheitsaktivität, die im Internationalen PNH-Register angelegt werden. Sie wird in der vorliegenden Nutzenbewertung damit als adäquate Definition einer hoher Krankheitsaktivität angesehen.

Die Angaben zur Symptomatik der Patientinnen und Patienten im Dossier beziehen sich auf den Zeitraum von 3 Monaten vor Randomisierung, sodass konkrete Angaben zu Symptomen zu Studienbeginn fehlen. Allerdings zeigen die in Modul 4 A berichteten Ereigniszahlen verschiedener PNH-bezogener Symptome, dass ein Großteil der Patientinnen und Patienten in diesem Zeitraum Symptome aufwies. Vor diesem Hintergrund wird auch die Wertung von Transfusionen als ein Symptom bei der Definition der Studienpopulation nicht als kritisch angesehen, zumal Transfusionen in der Regel aufgrund von Symptomen erfolgen.

Supportive Therapie

Das Studienprotokoll macht keine Einschränkungen hinsichtlich der supportiven Begleitmedikation. Im Gegenteil waren die Prüferinnen und Prüfer angehalten, die Patientinnen und Patienten gemäß lokaler Versorgungsstandards supportiv zu behandeln, soweit dies aus ihrer Sicht angezeigt war. Die Dokumentation der Begleitmedikation zeigt, dass unterstützende Maßnahmen in vergleichbarem Umfang in beiden Studienarmen eingesetzt wurden.

Datenschnitte

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird der präspezifizierte primäre Datenschnitt der Studie COMMODORE 2 vom 16.11.2022 herangezogen.

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie COMMODORE 2 als niedrig eingestuft. Für die Ergebnisse der Endpunkte Gesamtmortalität, schwerwiegende unerwünschte vaskuläre Ereignisse (MAVE), SUEs, schwere UEs und Infektionen (UEs) wird das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet. Für die Ergebnisse der Endpunkte Transfusionsvermeidung, Fatigue, Gesundheitszustand, Abbruch wegen UEs und Typ-III-Hypersensitivitätsreaktionen (UEs) wird das Verzerrungspotenzial aufgrund subjektiver Endpunkterhebung bei fehlender Verblindung als hoch eingestuft. Für die patientenberichteten Endpunkte Fatigue und Gesundheitszustand liegt außerdem ein hoher Anteil nicht in die Auswertung eingegangener Patientinnen und Patienten von über 10 % vor.

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtmortalität

Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenen UEs. Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Crovalimab im Vergleich zu Eculizumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Transfusionsvermeidung

Für den Endpunkt Transfusionsvermeidung zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Crovalimab im Vergleich zu Eculizumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

MAVE

Für den Endpunkt schweres unerwünschtes vaskuläres Ereignis (MAVE) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Crovalimab im Vergleich zu Eculizumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Fatigue (erhoben mittels Functional Assessment of Chronic Illness Therapy [FACIT]-Fatigue)

Für den Endpunkt Fatigue (erhoben mittels FACIT-Fatigue) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Crovalimab im Vergleich zu Eculizumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitszustand (erhoben mittels visueller Analogskala [VAS] des EQ 5D)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Crovalimab im Vergleich zu Eculizumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Symptomatik (erhoben mittels Patient Global Assessment of Patient Global Impression of Severity (PGIS))

Für den Endpunkt Symptomatik (erhoben mittels PGIS) liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Crovalimab im Vergleich zu Eculizumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Crovalimab im Vergleich zu Eculizumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Crovalimab im Vergleich zu Eculizumab, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Schwere UEs

Für den Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse (UEs) mit Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events(CTCAE)-Grad ≥ 3 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder

geringeren Schaden von Crovalimab im Vergleich zu Eculizumab, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Crovalimab im Vergleich zu Eculizumab, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Spezifische UEs: Typ-III-Hypersensitivitätsreaktion (UEs)

Für den Endpunkt Typ-III-Hypersensitivitätsreaktion (UEs) sind in beiden Behandlungsgruppen keine Ereignisse aufgetreten. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Crovalimab im Vergleich zu Eculizumab, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Spezifische UEs: Reaktionen an der Injektionsstelle und Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion

Für die spezifischen UEs Reaktionen an der Injektionsstelle und Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion liegen jeweils keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Crovalimab im Vergleich zu Eculizumab, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Spezifische UEs: Infektionen (UEs)

Für den Endpunkt Infektionen (UEs) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Crovalimab im Vergleich zu Eculizumab, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Crovalimab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

In der Studie COMMODORE 2 zeigen sich weder positive noch negative Effekte von Crovalimab im Vergleich zu Eculizumab. Zusammenfassend gibt es für Patientinnen und Patienten mit PNH mit einer hohen Krankheitsaktivität, gekennzeichnet durch klinische Symptome einer Hämolyse, keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Crovalimab gegenüber Eculizumab. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Fragestellung 2: klinisch stabil, nach mindestens 6 Monaten Behandlung mit einem C5-Inhibitor

Studienpool und Studiendesign

Studie COMMODORE 1

Für die Fragestellung 2 wird die Studie COMMODORE 1 in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Die Studie COMMODORE 1 ist eine randomisierte, offene, multizentrische, aktiv kontrollierte Studie. Ursprüngliches Ziel der Studie war der Nachweis der Nichtunterlegenheit von Crovalimab gegenüber Eculizumab. Dafür sollten ca. 200 Patientinnen und Patienten in die randomisierten Studienarme eingeschlossen werden. Allerdings wurde die Randomisierung aufgrund der langsamen Rekrutierung von Patientinnen und Patienten vorzeitig beendet, was zur Folge hatte, dass das Rekrutierungsziel der Studie nur zu ca. 45 % (N = 89) erreicht wurde. Die primäre Auswertung erfolgte daraufhin parallel zur Studie COMMODORE 2 am 16.11.2022. Aufgrund der geringeren Fallzahlen als ursprünglich geplant wurde kein Test auf Nichtunterlegenheit durchgeführt und alle primären und sekundären Wirksamkeitsendpunkte wurden nur explorativ betrachtet.

In die Studie wurden Patientinnen und Patienten mit PNH eingeschlossen, die zuvor mindestens 6 Monate lang Eculizumab erhalten hatten und zu Studienbeginn eine klinisch stabile Erkrankung aufwiesen. Definiert war eine stabile Erkrankung durch einen LDH-Wert, der die obere Normgrenze zu Studienbeginn um nicht mehr als das 1,5-fache übersteigt sowie kein MAVE in den letzten 6 Monaten vor Studieneinschluss.

Ein Ausschlusskriterium für die Teilnahme an der Studie war ein Hämoglobinwert ≤ 7 g/dl oder zwischen > 7 und ≤ 9 g/dl bei gleichzeitig vorhandenen Anzeichen und Symptomen einer Anämie (Angina pectoris, Ohnmacht, Schwindel, Verwirrtheit, schwere oder sich verschlechternde Dyspnoe, schwere oder sich verschlechternde Fatigue, Schlaganfall, TIA oder neuauftretende bzw. sich verschlechternde Herzinsuffizienz innerhalb von 5 Tagen vor der 1. Dosis der Studienmedikation. In diesen Fällen war jedoch eine Transfusion mit Erythrozytenkonzentrat möglich, um die für den Studieneinschluss erforderlichen Hämoglobinwerte zu erreichen.

Die Studie COMMODORE 1 umfasst 3 Studienarme, in die bis zum Abbruch der Randomisierung insgesamt 127 Patientinnen und Patienten eingeschlossen wurden. In 2 dieser Arme wurden erwachsene Patientinnen und Patienten ab 40 kg Körpergewicht im Verhältnis 1:1 einem Therapiewechsel zu Crovalimab (N = 45) oder einer Weiterführung der bestehenden Therapie mit Eculizumab (N = 44) zufällig zugeteilt. Die Dauer der randomisierten Studienphase betrug 24 Wochen. Danach konnten die Patientinnen und Patienten an einer Extensionsphase teilnehmen, in der sie ausschließlich Crovalimab erhielten. Die Ergebnisse dieser Extensionsphase sind für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant, da kein Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie gegeben ist. Alle

folgenden Angaben in der vorliegenden Nutzenbewertung beziehen sich daher nur auf die randomisierte Studienphase. Der dritte Studienarm besteht aus mehreren Patientenkohorten, die in der Studie mit Crovalimab behandelt wurden. Eine Randomisierung dieser Patientinnen und Patienten erfolgte nicht, da er als deskriptiver Analysearm vorgesehen war. Da kein randomisierter Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegt und die hier eingeschlossenen Patientengruppen zum Teil nicht vom Anwendungsgebiet umfasst sind, wird dieser Studienarm im Folgenden nicht mehr dargestellt.

In die randomisierten Studienarme wurden ausschließlich erwachsene Patientinnen und Patienten eingeschlossen, sodass für Patientinnen und Patienten unter 18 Jahren kein randomisierter Vergleich von Crovalimab mit Eculizumab vorliegt. Der pU legt darüber hinaus keine vergleichenden Daten für diese Altersgruppe vor, sodass eine Bewertung des Zusatznutzens von Crovalimab für diese Patientengruppe nicht möglich ist. Weiterhin wurden in die randomisierten Studienarme keine Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die mit Ravulizumab vorbehandelt waren.

Die Dosierung von Crovalimab und Eculizumab entsprach weitestgehend den Vorgaben der jeweiligen Fachinformationen.

In der Studie COMMODORE 1 war ursprünglich der LDH-Wert zu Woche 25 als primärer Endpunkt geplant. Nach dem vorzeitigen Ende der Rekrutierung wurde der primäre Endpunkt zu UEs geändert. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte wurden in der Endpunktkategorie Morbidität erhoben.

Definition der klinisch stabilen Erkrankung unter Behandlung mit Eculizumab

Eine stabile Erkrankung war in der Studie COMMODORE 1 durch einen LDH-Wert, der die obere Grenze des Normbereichs zu Studienbeginn um nicht mehr als das 1,5-fache übersteigt sowie kein MAVE in den letzten 6 Monaten vor Studieneinschluss definiert. Patientinnen und Patienten mit einem Hämoglobinwert ≤ 7 g/dl oder zwischen > 7 und ≤ 9 g/dl bei gleichzeitig vorhandenen Anzeichen und Symptomen einer Anämie (siehe oben) waren von der Studie ausgeschlossen. Es ist davon auszugehen, dass die in der Studie COMMODORE 1 angelegten Kriterien insgesamt geeignet sind, eine überwiegend klinisch stabil eingestellte Patientengruppe einzuschließen. Aus den Angaben im Dossier geht jedoch nicht eindeutig hervor, wie viele Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn PNH-Symptome aufwiesen. Aus den Werten der patientenberichteten Symptomfragebogen zu Studienbeginn kann jedoch geschlossen werden, dass zumindest bei einem Teil der Patientinnen und Patienten eine Symptombelastung vorlag. Da die Behandlung mit C5-Inhibitoren aber keine Heilung der PNH bewirken kann, ist auch nicht zu erwarten, dass die unter vorheriger Eculizumab-Behandlung stabil eingestellten Patientinnen und Patienten symptomfrei sind. Allerdings ist anzumerken, dass ca. 23 % der Patientinnen und Patienten der Studie COMMODORE 1 im Jahr vor

Studienbeginn Transfusionen erhalten haben. Ob diese Patientinnen und Patienten daher tatsächlich unter Eculizumab stabil eingestellt waren, ist für diese Patientinnen und Patienten nicht vollständig beurteilbar. Da sich die Angabe jedoch auf die letzten 12 Monate (und nicht nur die vorausgesetzte Mindestbehandlungsdauer von 6 Monaten mit Eculizumab) bezieht, wird davon ausgegangen, dass weniger als 20 % der Studienpopulation im letzten halben Jahr vor Studienbeginn eine Transfusion erhalten haben. Daher ist dies ohne Konsequenz für die vorliegende Nutzenbewertung.

Supportive Therapie

Für die Umsetzung der supportiven Therapie gelten die für die Studie COMMODORE 2 gemachten Angaben.

Studienverlauf und Datenschnitte

Die Randomisierung für die Studie COMMODORE 1 wurde am 02.11.2022 aufgrund langsamer Rekrutierung vorzeitig beendet. Die für das Studienziel, den Nachweis der Nichtunterlegenheit von Crovalimab gegenüber Eculizumab, notwendige Stichprobengröße wurde nicht erreicht. Eine Nichtunterlegenheit von Crovalimab ließ sich damit durch die Studie COMMODORE 1 nicht nachweisen. Im Zuge dieser Änderung wurde mit dem Protokollamendment 6 vom 28.09.2022 einerseits der primäre Datenschnitt auf den 16.11.2022 vorgezogen, um eine Synchronität zum primären Datenschnitt der Studie COMMODORE 2 zu erreichen. Andererseits wurden sämtliche Wirksamkeitsendpunkte zu explorativen Endpunkten umgewandelt, während die Verträglichkeit zum neuen primären Endpunkt wurde.

Für die Studie COMMODORE 1 liegen gemäß Angabe des pU 2 Datenschnitte sowie eine Auswertung für die Food and Drug Administration (FDA) (Tag-120-Sicherheits-Update) vor. In Modul 4 A legt der pU Auswertungen zu allen Endpunkten vor, deren Zeitpunkt mit dem Tag-120-Sicherheits-Update für die FDA vom 31.05.2023 zusammenfällt. Diese Auswertung ist regelhafter Bestandteil des Zulassungsverfahrens im Bewertungsablauf der FDA. Der pU begründet seine Wahl damit, dass aufgrund des vorzeitigen Rekrutierungsstopps zum Zeitpunkt des primären Datenschnitts noch nicht alle Patientinnen und Patienten die randomisierte Studienphase vollständig durchlaufen hatten, was zum 31.05.2023 aber der Fall war. Das Vorgehen des pU ist in der beschriebenen spezifischen Datensituation sachgerecht. Zudem entspricht diese Auswertung eher der ursprünglichen Studienplanung als der vorgezogene Datenschnitt vom 16.11.2022. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird die Auswertung mit Datenstand 31.05.2023 herangezogen.

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie COMMODORE 1 als hoch eingestuft. Der Grund hierfür sind im Endpunkt Gesamtmortalität auftretende unvollständige Beobachtungen, für die im Dossier des pU keine Gründe angegeben sind, und

die damit potenziell informativ sind. Zudem bleibt für die anderen Endpunkte unklar, in wieweit die unvollständigen Beobachtungen der Patientinnen und Patienten (potenziell informative Gründe) zu fehlenden Werten führen.

Das Verzerrungspotenzial wird für die Ergebnisse aller Endpunkte als hoch bewertet. Grund hierfür ist zum einen das endpunktübergreifend hohe Verzerrungspotenzial. Für die Ergebnisse der Endpunkte Transfusionsvermeidung, Fatigue, Gesundheitszustand, Abbruch wegen UEs und Typ-III-Hypersensitivitätsreaktionen (UEs) trägt außerdem die subjektive Endpunkterhebung bei fehlender Verblindung zum hohen Verzerrungspotenzial bei. Für die patientenberichteten Endpunkte Fatigue und Gesundheitszustand zeigt sich zudem ein großer Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (> 5 Prozentpunkte) hinsichtlich des Anteils an Patientinnen und Patienten, die nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden.

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtmortalität

Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenen UEs. Für den Endpunkt Gesamtmortalität sind in der Studie COMMODORE 1 keine Ereignisse aufgetreten. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Crovalimab im Vergleich zu Eculizumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Transfusionsvermeidung

Für den Endpunkt Transfusionsvermeidung zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Crovalimab im Vergleich zu Eculizumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

MAVE

Für den Endpunkt MAVE zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Crovalimab im Vergleich zu Eculizumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Fatigue (erhoben mittels FACIT-Fatigue)

Für den Endpunkt Fatigue (erhoben mittels FACIT-Fatigue) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Crovalimab im Vergleich zu Eculizumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Crovalimab im Vergleich zu Eculizumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Crovalimab im Vergleich zu Eculizumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Crovalimab im Vergleich zu Eculizumab, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Schwere UEs

Für den Endpunkt schwere UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Crovalimab. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Crovalimab im Vergleich zu Eculizumab.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs sind in der Studie COMMODORE 1 keine Ereignisse aufgetreten. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Crovalimab im Vergleich zu Eculizumab, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Spezifische UEs: Typ-III-Hypersensitivitätsreaktion (UEs)

Für den Endpunkt Typ-III-Hypersensitivitätsreaktion (UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Crovalimab. Der Unterschied ist allerdings für diesen Endpunkt der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen nicht mehr als geringfügig. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Crovalimab im Vergleich zu Eculizumab, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Spezifische UEs: Reaktionen an der Injektionsstelle und Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion

Für die Endpunkte Reaktionen an der Injektionsstelle und Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion liegen jeweils keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Crovalimab im Vergleich zu Eculizumab, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Spezifische UEs: Infektionen (UEs)

Für den Endpunkt Infektionen (UEs) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Crovalimab im Vergleich zu Eculizumab, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Crovalimab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

In der Studie COMMODORE 1 zeigt sich ein Anhaltspunkt für einen größeren Schaden von geringem Ausmaß für den Endpunkt schwere UEs. Gleichzeitig zeigen sich keine positiven Effekte von Crovalimab im Vergleich zu Eculizumab. Zusammenfassend gibt es für erwachsene Patientinnen und Patienten mit PNH, die seit ≥ 6 Monaten einen C5-Inhibitor erhalten und klinisch stabil sind, einen Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Crovalimab gegenüber Eculizumab.

Für die Behandlung von pädiatrischen Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit PNH, die seit ≥ 6 Monaten einen C5-Inhibitor erhalten und klinisch stabil sind, liegen aus der Studie COMMODORE 1 keine Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Crovalimab gegenüber Eculizumab vor. Ein Zusatznutzen von Crovalimab gegenüber Eculizumab ist somit für pädiatrische Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen – Zusammenfassung

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Crovalimab.

Tabelle 3: Crovalimab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Erwachsene und pädiatrische Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von ≥ 40 kg mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH) mit einer hohen Krankheitsaktivität, gekennzeichnet durch klinische Symptome einer Hämolyse ^{b, c}	Eculizumab oder Ravulizumab ^d	Zusatznutzen nicht belegt ^e
2	Erwachsene und pädiatrische Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von ≥ 40 kg mit PNH, die einen C5-Inhibitor seit ≥ 6 Monaten erhalten und klinisch stabil sind ^b	Eculizumab oder Ravulizumab ^d	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Erwachsene: Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen^f ▪ Pädiatrische Patientinnen und Patienten ab 12 Jahre: Zusatznutzen nicht belegt^f
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU gemäß der Einschlusskriterien in Modul 4 A Abschnitt 4.2.2 fett markiert.</p> <p>b. Es wird davon ausgegangen, dass vom vorgelegten Anwendungsgebiet nur behandlungsbedürftige Patientinnen und Patienten mit PNH und klinischen Symptomen einer Hämolyse umfasst sind. Patientinnen und Patienten mit begleitend auftretendem Knochenmarkversagen – auch im Rahmen einer aplastischen Anämie – werden hier nicht weiter betrachtet. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird ferner davon ausgegangen, dass eine allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie mit Crovalimab nicht angezeigt ist. Zudem wird bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie davon ausgegangen, dass bei den Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapie mit Crovalimab keine Indikation zur Umstellung der Behandlung auf eine C3-Inhibition vorliegt.</p> <p>c. In Bezug auf Patientinnen und Patienten, die trotz Behandlung mit einem C5-Inhibitor weiterhin symptomatisch sind, stellt die Fortführung einer unzureichenden Therapie bei bestehenden Optimierungsmöglichkeiten nicht die zweckmäßige Vergleichstherapie dar. Es wird davon ausgegangen, dass bei der Behandlung mit Eculizumab oder Ravulizumab bei Bedarf mögliche Dosisanpassungen in Form einer Anpassung des Dosisintervalls ausgeschöpft werden.</p> <p>d. Es wird vorausgesetzt, dass sowohl im Interventions- als auch im Kontrollarm unterstützende Maßnahmen entsprechend dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse durchgeführt werden.</p> <p>e. Daten aus randomisierten Studien liegen nur zu Patientinnen und Patienten im Alter von ≥ 18 Jahren vor. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren übertragen werden können.</p> <p>f. Für Patientinnen und Patienten, die mit Ravulizumab vorbehandelt waren, liegen keine Daten aus randomisierten Studien vor.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.