

Crovalimab (paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is written in white capital letters on a dark blue segment that spans across the middle of the bar.

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A24-94

Version: 1.0

Stand: 12.12.2024

IQWiG-Berichte – Nr. 1900

DOI: 10.60584/A24-94

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Crovalimab (paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

13.09.2024

Interne Projektnummer

A24-94

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A24-94>

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Siegburger Str. 237
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Crovalimab (paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A24-94>.

Schlagwörter

Crovalimab, Hämoglobinurie – Paroxysmale, Nutzenbewertung, NCT04432584, NCT04434092

Keywords

Crovalimab, Hemoglobinuria – Paroxysmal, Benefit Assessment, NCT04432584, NCT04434092

Medizinisch-fachliche Beratung

- Helmut Ostermann, LMU Klinikum

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

Beteiligung von Betroffenen

Die Beantwortung des Fragebogens zur Beschreibung der Erkrankung und deren Behandlung erfolgte durch Ulrike Göbel.

Das IQWiG dankt der Betroffenen und Aplastische Anämie & PNH e. V. für ihre Beteiligung an dem schriftlichen Austausch und für ihre Unterstützung. Die Betroffene sowie Aplastische Anämie & PNH e. V. waren nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Michael Köhler
- Tatjana Hermanns
- Katharina Hirsch
- Katrin Nink
- Sabine Ostlender
- Sonja Schiller
- Kathrin Wohlhöffner
- Katharina Wölke

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1	Hintergrund..... 1
1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet 1
1.2	Verlauf des Projekts 1
1.3	Verfahren der frühen Nutzenbewertung 2
1.4	Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments..... 2
2	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) 3
Teil I:	Nutzenbewertung I.1
Teil II:	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie..... II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

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

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

1.2 Verlauf des Projekts

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.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 6	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 und II 2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dokuments angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Ostermann, Helmut	ja	ja	ja	nein	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen,

einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.4
I Abbildungsverzeichnis	I.7
I Abkürzungsverzeichnis	I.8
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.9
I 2 Fragestellung.....	I.23
I 3 Fragestellung 1 – hohe Krankheitsaktivität	I.26
I 3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	I.26
I 3.1.1 Eingeschlossene Studien	I.26
I 3.1.2 Studiencharakteristika.....	I.27
I 3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....	I.39
I 3.2.1 Eingeschlossene Endpunkte	I.39
I 3.2.2 Verzerrungspotenzial.....	I.47
I 3.2.3 Ergebnisse.....	I.49
I 3.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	I.54
I 3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.54
I 3.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene.....	I.55
I 3.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	I.57
I 4 Fragestellung 2 – klinisch stabil, nach mindestens 6 Monaten Behandlung mit einem C5-Inhibitor	I.58
I 4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	I.58
I 4.1.1 Eingeschlossene Studien	I.58
I 4.1.2 Studiencharakteristika.....	I.59
I 4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....	I.72
I 4.2.1 Eingeschlossene Endpunkte	I.72
I 4.2.2 Verzerrungspotenzial.....	I.74
I 4.2.3 Ergebnisse.....	I.76
I 4.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	I.80
I 4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.81
I 4.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene.....	I.81
I 4.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	I.83

I 5	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung.....	I.85
I 6	Literatur.....	I.87
I Anhang A	Suchstrategien.....	I.91
I Anhang B	Begleitmedikation in den eingeschlossenen Studien.....	I.92
I Anhang C	Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben in der Studie COMMODORE 1 (Fragestellung 2: klinisch stabil, nach mindestens 6 Monaten Behandlung mit einem C5-Inhibitor)	I.96
I Anhang D	MMRM-Analysen für die Endpunkte FACIT-Fatigue und EQ-5D VAS in der Studie COMMODORE 1 (Fragestellung 2: klinisch stabil, nach mindestens 6 Monaten Behandlung mit einem C5-Inhibitor)	I.97
I Anhang E	Ergebnisse zu Nebenwirkungen.....	I.98
I Anhang F	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.104

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Crovalimab	I.10
Tabelle 3: Crovalimab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.22
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Crovalimab	I.24
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Crovalimab vs. Eculizumab (Fragestellung 1: hohe Krankheitsaktivität)	I.26
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Crovalimab vs. Eculizumab (Fragestellung 1: hohe Krankheitsaktivität)	I.28
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Crovalimab vs. Eculizumab (Fragestellung 1: hohe Krankheitsaktivität)	I.30
Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Crovalimab vs. Eculizumab (Fragestellung 1: hohe Krankheitsaktivität).....	I.36
Tabelle 9: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Crovalimab vs. Eculizumab (Fragestellung 1: hohe Krankheitsaktivität)	I.38
Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Crovalimab vs. Eculizumab (Fragestellung 1: hohe Krankheitsaktivität)	I.40
Tabelle 11: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Crovalimab vs. Eculizumab (Fragestellung 1: hohe Krankheitsaktivität).....	I.48
Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Crovalimab vs. Eculizumab (Fragestellung 1: hohe Krankheitsaktivität)	I.50
Tabelle 13: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Crovalimab vs. Eculizumab (Fragestellung 1: hohe Krankheitsaktivität)	I.56
Tabelle 14: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Crovalimab im Vergleich zu Eculizumab (Fragestellung 1: hohe Krankheitsaktivität)	I.57
Tabelle 15: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Crovalimab vs. Eculizumab (Fragestellung 2: klinisch stabil, nach mindestens 6 Monaten Behandlung mit einem C5-Inhibitor).....	I.58
Tabelle 16: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, RCT, direkter Vergleich: Crovalimab vs. Eculizumab (Fragestellung 2: klinisch stabil, nach mindestens 6 Monaten Behandlung mit einem C5-Inhibitor)	I.60
Tabelle 17: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Crovalimab vs. Eculizumab (Fragestellung 2: klinisch stabil, nach mindestens 6 Monaten Behandlung mit einem C5-Inhibitor)	I.62

Tabelle 18: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Crovalimab vs. Eculizumab (Fragestellung 2: klinisch stabil, nach mindestens 6 Monaten Behandlung mit einem C5-Inhibitor).....	I.69
Tabelle 19: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Crovalimab vs. Eculizumab (Fragestellung 2: klinisch stabil, nach mindestens 6 Monaten Behandlung mit einem C5-Inhibitor)	I.71
Tabelle 20: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Crovalimab vs. Eculizumab (Fragestellung 2: klinisch stabil, nach mindestens 6 Monaten Behandlung mit einem C5-Inhibitor).....	I.73
Tabelle 21: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Crovalimab vs. Eculizumab (Fragestellung 2: klinisch stabil, nach mindestens 6 Monaten Behandlung mit einem C5-Inhibitor).....	I.75
Tabelle 22: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Crovalimab vs. Eculizumab (Fragestellung 2: klinisch stabil, nach mindestens 6 Monaten Behandlung mit einem C5-Inhibitor).....	I.77
Tabelle 23: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Crovalimab vs. Eculizumab (Fragestellung 2: klinisch stabil, nach mindestens 6 Monaten Behandlung mit einem C5-Inhibitor).....	I.82
Tabelle 24: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Crovalimab im Vergleich zu Eculizumab (Fragestellung 2: klinisch stabil, nach mindestens 6 Monaten Behandlung mit einem C5-Inhibitor)	I.84
Tabelle 25: Crovalimab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.85
Tabelle 26: Begleitmedikation nach ATC-Klasse bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten in ≥ 1 Behandlungsarm – RCT, direkter Vergleich: Crovalimab vs. Eculizumab (Fragestellung 1: hohe Krankheitsaktivität)	I.92
Tabelle 27: Begleitmedikation nach ATC-Klasse bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten in ≥ 1 Behandlungsarm – RCT, direkter Vergleich: Crovalimab vs. Eculizumab (Fragestellung 2: klinisch stabil, nach mindestens 6 Monaten Behandlung mit einem C5-Inhibitor).....	I.94
Tabelle 28: Ergebnisse (Morbidität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Crovalimab vs. Eculizumab (Fragestellung 2: klinisch stabil, nach mindestens 6 Monaten Behandlung mit einem C5-Inhibitor)	I.97
Tabelle 29: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Crovalimab vs. Eculizumab (Fragestellung 1: hohe Krankheitsaktivität)	I.99
Tabelle 30: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Crovalimab vs. Eculizumab (Fragestellung 1: hohe Krankheitsaktivität)	I.100
Tabelle 31: Häufige schwere UEs (CTCAE ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Crovalimab vs. Eculizumab (Fragestellung 1: hohe Krankheitsaktivität).....	I.100
Tabelle 32: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Crovalimab vs. Eculizumab (Fragestellung 1: hohe Krankheitsaktivität)	I.101

Tabelle 33: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Crovalimab vs. Eculizumab
(Fragestellung 2: klinisch stabil, nach mindestens 6 Monaten Behandlung mit einem
C5-Inhibitor)..... I.102

Tabelle 34: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Crovalimab vs. Eculizumab
(Fragestellung 2: klinisch stabil, nach mindestens 6 Monaten Behandlung mit einem
C5-Inhibitor)..... I.103

Tabelle 35: Häufige schwere UEs (CTCAE ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Crovalimab vs.
Eculizumab (Fragestellung 2: klinisch stabil, nach mindestens 6 Monaten Behandlung
mit einem C5-Inhibitor) I.103

I **Abbildungsverzeichnis**

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtmortalität, Studie COMMODORE 1 (Fragestellung 2: klinisch stabil, nach mindestens 6 Monaten Behandlung mit einem C5-Inhibitor)	I.96

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
C5	Komplementkomponente 5
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire
FACIT	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy
FDA	Food and Drug Administration
IL40	Item List 40
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LDH	Laktatdehydrogenase
MAVE	Major adverse vascular Event (schweres unerwünschtes vaskuläres Ereignis)
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
MMRM	Mixed Effect Model Repeated Measures (gemischtes Modell mit Messwiederholungen)
PGIS	Patient Global Impression of Severity
PNH	Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
QLQ-AA/PNH	Quality of Life Questionnaire – Aplastic Anemia / Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TEAE	Treatment-Emergent Adverse Events
TIA	Transitorische ischämische Attacke
UE	unerwünschtes Ereignis
ULN	Upper Limit of Normal (obere Grenze des Normbereichs)
VAS	Visual analog Scale (visuelle Analogskala)

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.

I 2 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 4 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 4: 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. Dies weicht von den Einschlusskriterien des pU ab, der keine Einschränkung der Studiendauer vornimmt.

I 3 Fragestellung 1 – hohe Krankheitsaktivität

I 3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Crovalimab (Stand zum 01.07.2024)
- bibliografische Recherche zu Crovalimab (letzte Suche am 01.07.2024)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Crovalimab (letzte Suche am 01.07.2024)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Crovalimab (letzte Suche am 01.07.2024)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Crovalimab (letzte Suche am 30.09.2024), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

I 3.1.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Crovalimab vs. Eculizumab (Fragestellung 1: hohe Krankheitsaktivität)

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^b (ja / nein [Zitat])	Publikation (ja / nein [Zitat])
COMMODORE 2	ja	ja	nein	ja [2]	ja [3-5]	ja [6]

a. Studie, für die der pU Sponsor war
 b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse
 G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Der Studienpool für die Fragestellung 1 der vorliegenden Nutzenbewertung besteht aus der Studie COMMODORE 2. Der pU nimmt keine Unterteilung in 2 Fragestellungen vor. Er stellt die Ergebnisse der Studien COMMODORE 2 und COMMODORE 1 (in der vorliegenden

Nutzenbewertung für Fragestellung 2 eingeschlossen, siehe Abschnitt I 4) jeweils dar und leitet auf Basis der beiden Studien eine Aussage zum Zusatznutzen für die Gesamtpopulation der Patientinnen und Patienten mit PNH ab, ohne zwischen den Patientenpopulationen zu differenzieren.

I 3.1.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Crovalimab vs. Eculizumab (Fragestellung 1: hohe Krankheitsaktivität) (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
COMMODORE 2	RCT, offen, parallel	erwachsene und pädiatrische ^b Patientinnen und Patienten ≥ 40 kg Körpergewicht mit PNH ^c und <ul style="list-style-type: none"> ▪ ohne Vorbehandlung mit einem C5-Komplementinhibitor ▪ mit mindestens 1 PNH-assoziiertem Symptom^d innerhalb der letzten 3 Monate vor Screening und ▪ LDH-Wert ≥ 2-mal ULN bei Screening 	Crovalimab (N = 135) Eculizumab (N = 69) zusätzlich: nicht randomisierter Arm mit Patientinnen und Patienten < 18 Jahren Crovalimab (N = 6) ^e	Screening: bis zu 4 Wochen Behandlung <ul style="list-style-type: none"> ▪ randomisiert 24 Wochen, danach Übergang in offene Extensionsphase möglich mit Crovalimab-Behandlung aller Patientinnen und Patienten für maximal 5 Jahre ▪ nicht randomisierter Crovalimab-Arm: 24 Wochen, danach weitere Behandlung bis maximal 5 Jahre möglich Nachbeobachtung: 46 Wochen für Crovalimab ^f , 10 Wochen für Eculizumab	67 Zentren in Argentinien, Brasilien, China, Deutschland, Frankreich, Griechenland, Hong Kong, Japan, Litauen, Malaysia, Mexiko, Niederlande, Philippinen, Polen, Portugal, Rumänien, Schweden, Singapur, Spanien, Südkorea, Taiwan, Thailand, Türkei, Ukraine, Vereinigtes Königreich 10/2020–laufend Datenschnitte: 16.11.2022 (primärer Datenschnitt) 12.03.2024 (nicht präspezifiziert)	primär: Transfusionsvermeidung, Hämolysekontrolle sekundär: Morbidität, UEs

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Crovalimab vs. Eculizumab (Fragestellung 1: hohe Krankheitsaktivität) (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b. Pädiatrische Patientinnen und Patienten wurden nur in den nicht randomisierten Arm eingeschlossen.</p> <p>c. diagnostiziert mittels Durchflusszytometrie, mit Klongröße $\geq 10\%$ (Granulozyten oder Monozyten)</p> <p>d. Fatigue, Hämoglobinurie, abdominelle Schmerzen, Kurzatmigkeit (Dyspnoe), Anämie (Hämoglobin < 10 g/dl), Vorgeschichte eines schweren vaskulären Ereignisses einschließlich Thrombose (Major Adverse Vascular Event, MAVE), Dysphagie oder erektile Dysfunktion; oder zurückliegende Transfusionen von EK aufgrund von PNH</p> <p>e. Der Arm ist für die Bewertung nicht relevant und wird in den nächsten Tabellen nicht mehr dargestellt.</p> <p>f. Die ursprüngliche Nachbeobachtungsdauer für Patientinnen und Patienten, die mit Crovalimab behandelt wurden, betrug 24 Wochen; mit Protokollversion 6 wurde dieser Nachbeobachtungsdauer eine telefonische Visite nach 46 Wochen hinzugefügt.</p> <p>EK: Erythrozytenkonzentrat; LDH: Laktatdehydrogenase; MAVE: schweres unerwünschtes vaskuläres Ereignis; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PNH: paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: obere Grenze des Normbereichs</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Crovalimab vs. Eculizumab (Fragestellung 1: hohe Krankheitsaktivität) (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
COMMODORE 2	<p>Crovalimab, abhängig vom Körpergewicht:</p> <p>≥ 40 kg bis < 100 kg:</p> <p>Initialdosis:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Woche 1: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Tag 1: 1000 mg i. v. ▫ Tag 2: 340 mg s. c. ▪ Woche 2, 3 und 4: 340 mg s. c., 1-mal wöchentlich <p>Erhaltungsdosis:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ab Woche 5: 680 mg s. c., alle 4 Wochen^a <p>≥ 100 kg:</p> <p>Initialdosis:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Woche 1: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Tag 1: 1500 mg i. v. ▫ Tag 2: 340 mg s. c. ▪ Woche 2, 3 und 4: 340 mg s. c., 1-mal wöchentlich <p>Erhaltungsdosis:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ab Woche 5: 1020 mg s. c., alle 4 Wochen <p>Dosisanpassung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ bei Änderung des Körpergewichts um ≥ 10 % gegenüber der letzten Visite, wenn dabei die Schwelle von 100 kg über- oder unterschritten wird ▪ Erhöhung der Erhaltungsdosis erlaubt bei Auftreten von mindestens 2 intravaskulären Hämolyse-Ereignissen innerhalb von 24 Wochen oder anhaltender intravaskulärer Hämolyse mit LDH ≥ 2 x ULN an 3 aufeinander folgenden Messungen für ≥ 4 Wochen, sofern mindestens 1 Symptom einer intravaskulären Hämolyse vorlag (jeweils ohne identifizierbaren Auslöser) ▪ zusätzliche Crovalimab-Dosen als Rescue-Therapie bei Anzeichen oder Symptomen einer PNH nach Ermessen der Prüferin oder des Prüfztes möglich 	<p>Eculizumab</p> <p>Initialdosis:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Woche 1 bis 4: 600 mg i. v., 1-mal wöchentlich <p>Erhaltungsdosis:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ab Woche 5: 900 mg i. v., alle 2 Wochen <p>▪ Dosisanpassung im Studienverlauf nicht erlaubt</p>

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Crovalimab vs. Eculizumab (Fragestellung 1: hohe Krankheitsaktivität) (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
	<p>Vorbehandlung</p> <p><u>erforderlich:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Impfung gegen <i>Neisseria meningitidis</i> Serotypen A, C, W und Y < 3 Jahre vor 1. Dosis der Studienmedikation, gegen Serotyp B gemäß lokalen Leitlinien; bei Impfung < 2 Wochen vor Studienbeginn oder nach 1. Dosis der Studienmedikation sollte zusätzlich eine Antibiotikaprophylaxe erfolgen ▪ Impfung gegen <i>Haemophilus influenzae</i> Typ B und <i>Streptococcus pneumoniae</i> gemäß nationalen Empfehlungen; bei Impfung < 2 Wochen vor Studienbeginn oder nach 1. Dosis der Studienmedikation sollte zusätzlich eine Antibiotikaprophylaxe erfolgen <p><u>erlaubt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ falls Hämoglobinwert ≤ 7 g/dl, oder >7 und ≤ 9 g/dl bei gleichzeitigem Vorliegen von Symptomen einer Anämie: EK-Transfusion innerhalb von 5 Tagen vor der 1. Dosis der Studienmedikation möglich, um die für den Studieneinschluss erforderlichen Hämoglobinwerte zu erreichen ▪ supportive Therapie z. B. mit Immunsuppressiva, Kortikosteroiden, Eisensupplementen, Antikoagulantien, Erythrozyten-stimulierenden Substanzen in stabiler Dosis ≥ 28 Tage vor 1. Dosis der Studienmedikation <p><u>nicht erlaubt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ jegliche Komplementinhibitoren ▪ allogene Stammzelltransplantation zu irgendeinem Zeitpunkt vor Studieneinschluss <p>Begleitbehandlung</p> <p><u>erlaubt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Immunsuppressiva, Kortikosteroide, Eisensupplemente, Folsäure; weitere Begleittherapien möglich, aber dokumentationspflichtig ▪ Medikation zur Behandlung infusionsbedingter Symptome (Acetaminophen, Ibuprofen, Diphenhydramin, H₂-Rezeptorantagonisten u. a.) ▪ Die Prüferinnen und Prüfer waren angehalten, die Patientinnen und Patienten gemäß lokaler Versorgungsstandards supportiv zu behandeln soweit angezeigt. <p><u>nicht erlaubt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ andere Komplementinhibitoren, experimentelle Therapien 	
	<p>a. Ab Woche 9 konnten die s. c. Injektionen durch die Patientinnen und Patienten selbst erfolgen, sofern diese nach Auffassung des Studienpersonals dazu ausreichend befähigt waren.</p> <p>EK: Erythrozytenkonzentrat; i. v.: intravenös; LDH: Laktatdehydrogenase; PNH: paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; s. c.: subkutan; ULN: obere Grenze des Normbereichs</p>	

Beschreibung der Studie COMMODORE 2

Die Studie COMMODORE 2 ist eine randomisierte, offene, multizentrische, aktiv kontrollierte Studie. Ziel der Studie war der Nachweis der Nichtunterlegenheit von Crovalimab gegenüber Eculizumab. 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. Als PNH-assoziierte Symptome galten Fatigue, Hämoglobinurie, abdominelle Schmerzen, Kurzatmigkeit (Dyspnoe), Anämie (Hämoglobin < 10 g/dl), Vorgeschichte eines schweren vaskulären Ereignisses (Major Adverse Vascular Event [MAVE]) einschließlich Thrombose, Dysphagie, erektile Dysfunktion oder zurückliegende Transfusionen von Erythrozytenkonzentrat aufgrund von PNH. Patientinnen und Patienten, die trotz einer Vorbehandlung mit einem C5-Inhibitor eine hohe Krankheitsaktivität aufweisen, wurden in der Studie COMMODORE 2 nicht eingeschlossen. Für diese liegen keine Daten vor.

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 Verabreichung von Crovalimab und Eculizumab ist gemäß den Fachinformationen nicht an eine Vorgabe zum Hämoglobinwert geknüpft [7,8]. Das Vorgehen in der Studie scheint angemessen, da Transfusionen als unterstützende Maßnahme zur Therapie der Hämolyse bei PNH von der Leitlinie empfohlen werden [9]. Zudem entspricht das Vorgehen in der Studie im Wesentlichen den Kriterien, die in der aktuellen Querschnittsleitlinie zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten für Erythrozytenkonzentrate genannt werden [10]. Aus dem Dossier des pU geht jedoch nicht hervor, wie viele Patientinnen und Patienten kurz vor Studienbeginn eine Transfusion erhalten haben.

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 Randomisierung erfolgte stratifiziert nach den Faktoren aktuellster LDH-Wert vor Screening (≥ 2 - bis ≤ 4 -mal ULN oder > 4 -mal ULN) und Anzahl von Transfusionen mit Erythrozytenkonzentrat innerhalb von 6 Monaten vor Randomisierung (0 Einheiten, > 0 bis ≤ 6 Einheiten, > 6 Einheiten). 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.

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 somit nicht möglich ist.

Die Behandlung der Patientinnen und Patienten in den beiden randomisierten Studienarmen erfolgte nach dem in Tabelle 7 beschriebenen Schema. Die Dosierung von Crovalimab und Eculizumab entsprach im Wesentlichen den Vorgaben der jeweiligen Fachinformationen [7,8]. Anzumerken ist allerdings, dass im Crovalimab-Arm eine Möglichkeit zur gewichts-unabhängigen Dosisescalation sowie die Gabe zusätzlicher Einzeldosen als Rescue-Therapie bestand, die in der Fachinformation von Crovalimab so nicht vorgesehen sind. Im Eculizumab-Arm war hingegen keine Dosisanpassung erlaubt; laut der Fachinformation von Eculizumab besteht bei Anzeichen und Symptomen einer intravaskulären Hämolyse die Option, das Dosisintervall um 2 Tage zu verkürzen. Allerdings weisen die Angaben in den Studienunterlagen darauf hin, dass eine Dosiserhöhung oder Rescue-Therapie im Crovalimab-Arm nur in Einzelfällen (4 von 135 Patientinnen und Patienten [3 %] erhielten eine Rescue-Therapie, 2 von 135 Patientinnen und Patienten [1,5 %] erhielten eine zusätzliche Dosis) stattgefunden hat. Für wie viele Patientinnen und Patienten eine Verkürzung des Dosisintervalls im Eculizumab-Arm möglicherweise angebracht gewesen wäre, ist aus dem Dossier nicht klar ersichtlich. Insgesamt 10 von 69 Patientinnen und Patienten (14,5 %) im Eculizumab-Arm hatten im Studienverlauf eine Durchbruchhämolyse. In den 2 Phase-III-Studien zu Ravulizumab trat bei etwa der Hälfte aller Patientinnen und Patienten mit Durchbruchhämolyse unter Eculizumab-Behandlung zum Ende des Dosisintervalls eine erhöhte Konzentration an freiem C5 auf, die auf zu geringe Konzentrationen an Eculizumab und damit eine unzureichende C5-Inhibition durch Eculizumab zurückzuführen war [11]. Für wie viele der Patientinnen und Patienten mit Durchbruchhämolyse im Eculizumab-Arm eine Anpassung des Dosisintervalls daher tatsächlich eine Option gewesen wäre, ist unklar. Daher ergibt sich aus dem unterschiedlichen Vorgehen in den Studienarmen keine Konsequenz für die Nutzenbewertung von Crovalimab.

In der Studie COMMODORE 2 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) [7,9]. 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 [12]. 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 (siehe Tabelle 8). So trat bei 84 % bzw. 91 % der Patientinnen und Patienten eine Fatigue auf. Zudem zeigt sich für den Endpunkt Fatigue, erhoben über den Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT)-Fatigue, mit einem mittleren Wert von ca. 36 Punkten zu Studienbeginn eine erhöhte Symptomlast gegenüber der Allgemeinbevölkerung (Mittelwert 43,5 laut [13]). Weiterhin trat, bei ca. 21 % der Patientinnen und Patienten Dyspnoe und bei 16 % Abdominalschmerz auf, eine Hämoglobinurie zeigte sich bei 58 % bzw. 65 % der Patientinnen und Patienten. 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 [10].

Supportive Therapie in der Studie COMMODORE 2

Gemäß der aktuellen PNH-Leitlinie gehören zur supportiven Therapie einer PNH neben einer Substitution von Erythrozytenkonzentraten u. a. die Gabe von Folsäure und Vitamin B12 (falls erforderlich) sowie die orale oder ggf. intravenöse Substitution von Eisen bei einem Mangel, die frühzeitige und konsequente antibiotische Therapie bakterieller Infektionen sowie eine längerfristige bzw. lebenslange Antikoagulation nach stattgefundener Thrombose [9].

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 (siehe I Anhang B).

Datenschnitte

Für die Studie COMMODORE 2 liegen gemäß Angabe des pU in Modul 4 A 2 Datenschnitte vor:

- Datenschnitt 16.11.2022: präspezifizierter primärer Datenschnitt, nachdem die letzte Patientin bzw. der letzte Patient die randomisierte Behandlungsphase abgeschlossen hatte
- Datenschnitt 12.03.2024: nicht präspezifizierter Datenschnitt für Publikationszwecke

Des Weiteren gibt der pU an, dass mit Stand 31.05.2023 das 120-Tage-Sicherheits-Update im Rahmen des Zulassungsverfahrens für die Food and Drug Administration (FDA) erstellt wurde. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird der präspezifizierte primäre Datenschnitt der Studie COMMODORE 2 herangezogen. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

Patientencharakteristika in der Studie COMMODORE 2

Tabelle 8 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Crovalimab vs. Eculizumab (Fragestellung 1: hohe Krankheitsaktivität) (mehrseitige Tabelle)

Studie	Crovalimab	Eculizumab
Charakteristikum	N^a = 134	N^a = 69
Kategorie		
COMMODORE 2		
Alter [Jahre], MW (SD)	40 (15)	42 (16)
Geschlecht [w / m], %	43 / 57	49 / 51
Abstammung, n (%)		
asiatisch	86 (64)	51 (74)
dunkelhäutig oder afroamerikanisch	3 (2)	1 (1)
kaukasisch	44 (33)	16 (23)
unbekannt	1 (< 1)	1 (1)
Zeit zwischen Diagnose und Studienbeginn [Jahre], Median [Min; Max]	2,6 [0,0; 48,5]	2,9 [0,0; 31,0]
Patientinnen und Patienten mit PNH-assoziierten Erkrankungen in der Vorgeschichte, n (%)		
Aplastische Anämie	52 (39)	26 (38)
Myelodysplastisches Syndrom	6 (5)	6 (9)
Niereninsuffizienz	11 (8)	6 (9)
Patientinnen und Patienten mit einem schweren unerwünschten vaskulären Ereignis (MAVE) in der Vorgeschichte, n (%)	20 (15)	10 (15)
PNH-Klonggröße (%) zu Studienbeginn, MW (SD)		
PNH-Klonggröße (%) Erythrozyten	29,1 (17,4)	43,2 (24,9)
PNH-Klonggröße (%) Granulozyten	55,2 (26,9)	61,7 (29,5)
PNH-Klonggröße (%) Monozyten	84,8 (16,1)	88,1 (15,8)
LDH-Wert (x ULN) zu Studienbeginn, MW (SD)	7,6 (3,4)	7,8 (3,5)
LDH-Level vor Randomisierung, n (%)		
≥ 2 bis ≤ 4 x ULN ^b	22 (18)	10 (16)
> 4 x ULN ^b	110 (82)	59 (84)
Hämoglobinwert (g/L) zu Studienbeginn, MW (SD)	87,2 (14,1)	99,7 (87,9)
Anzahl verabreichter Erythrozytenkonzentrate innerhalb von 6 Monaten vor Randomisierung, n (%)		
0	33 (25)	17 (25)
> 0 bis ≤ 6	67 (50)	34 (49)
> 6	34 (25)	18 (26)
Anzahl verabreichter Erythrozytenkonzentrate innerhalb von 12 Monaten vor Randomisierung, Median [Min; Max]	3,5 [0,0; 43,5]	3 [0,0; 41,0]
PNH-bezogene Anzeichen oder Symptome innerhalb von 3 Monaten vor Screening, n (%)		
Abdominalschmerz	21 (15,7)	11 (15,9)
Anämie	108 (80,6)	57 (82,6)

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Crovalimab vs. Eculizumab (Fragestellung 1: hohe Krankheitsaktivität) (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Crovalimab N ^a = 134	Eculizumab N ^a = 69
Dysphagie	8 (6,0)	2 (2,9)
Erektile Dysfunktion	13 (9,7)	4 (5,8)
Fatigue	112 (83,6)	63 (91,3)
Hämoglobinurie	78 (58,2)	45 (65,2)
MAVE (einschließlich Thrombosen)	9 (6,7)	5 (7,2)
Dyspnoe	29 (21,6)	14 (20,3)
Therapieabbruch (randomisierte Behandlungsphase), n (%) ^c	6 (4,5 ^d)	1 (1,4 ^d)
Studienabbruch (gesamte Studiendauer), n (%)	7 (5,2)	2 (2,9)

a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 Dosis der jeweiligen Behandlung erhalten haben und für die mindestens ein gültiger LDH-Wert durch das Zentrallabor vorlag, der nach der ersten i. v. Infusion im Rahmen der geplanten Behandlung erhoben wurde.
 b. Diskrepanz zur Angabe als Stratifizierungsfaktor: Für ≥ 2 bis ≤ 4 x ULN sind für den Stratifizierungsfaktor 24 vs. 11 Patientinnen und Patienten angegeben, für > 4 x ULN 110 vs. 58 Patientinnen und Patienten.
 c. 95,6 % vs. 98,6 % der Patientinnen und Patienten haben die Therapie wie geplant beendet.
 d. eigene Berechnung

LDH: Laktatdehydrogenase; m: männlich; MAVE: schweres unerwünschtes vaskuläres Ereignis;
 Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie;
 N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PNH: paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie;
 RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; ULN: obere Grenze des Normbereichs;
 w: weiblich

Die Patientencharakteristika in der Studie COMMODORE 2 waren zum größten Teil zwischen den Studienarmen vergleichbar.

Die Patientinnen und Patienten waren im Mittel 41 Jahre alt und mehrheitlich (ca. 68 %) asiatischer Abstammung. Die Patientinnen und Patienten haben die PNH-Diagnose im Median vor 2,6 bzw. 2,9 Jahren erhalten, bei ca. 15 % ist seit ihrer Diagnose bereits ein MAVE aufgetreten. Bei knapp 40 % wurde in der Vorgeschichte eine aplastische Anämie diagnostiziert. Da für diese Patientinnen und Patienten ein Einschluss in die Studie und damit eine Behandlung mit C5-Inhibitoren infrage kam, wird davon ausgegangen, dass eine Stammzelltransplantation in diesen Fällen nicht angezeigt war und die behandlungsbedürftige PNH im Vordergrund steht. Diese Patientengruppe ist damit vom Anwendungsgebiet von Crovalimab umfasst.

Der mittlere LDH-Wert zu Studienbeginn war gegenüber der oberen Grenze des Normbereichs um den Faktor 7,7 erhöht. Der mittlere Hämoglobinwert lag bei 87 g/L bzw. 100 g/L. Die Hälfte der Patientinnen und Patienten hatte innerhalb von 6 Monaten vor Randomisierung 1 bis 6

Transfusionen mit Erythrozytenkonzentrat erhalten, weitere 25 % mehr als 6 Einheiten. Innerhalb der letzten 12 Monate lag die Anzahl verabreichter Erythrozytenkonzentrate im Median bei 3,5 bzw. 3.

Während der randomisierten Behandlungsphase brachen 6 bzw. 1 Patientinnen und Patienten (4,5 % vs. 1,4 %) die Therapie ab. Für die Studienabbrüche liegen nur Angaben für die gesamte Studiendauer einschließlich der Extensionsphase vor, hier summieren sich die Abbrüche auf 7 bzw. 2 Patientinnen und Patienten (5,2 % vs. 2,9 %).

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 9 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 9: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Crovalimab vs. Eculizumab (Fragestellung 1: hohe Krankheitsaktivität)

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
COMMODORE 2	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie COMMODORE 2 als niedrig eingestuft. Einschränkungen, die sich durch das offene Studiendesign ergeben, sind in Abschnitt I 3.2.2 beim endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial beschrieben.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU beschreibt in Modul 4 A des Dossiers, dass die Ergebnisse der Studien COMMODORE 2 und COMMODORE 1 auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar seien. Zur Begründung gibt er zum einen an, dass die Hälfte der Studienzentren in europäischen Ländern lag und der Anteil kaukasischer Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer in beiden Studien mit 29,6 % bzw. 73,3 % repräsentativ sei. Zum anderen sei das mittlere Alter in den beiden Studien vergleichbar mit dem mittleren Erkrankungsalter gemäß der Auswertung der deutschen Population des internationalen PNH-Registers und das Geschlechterverhältnis entspreche der Verteilung in der deutschen Patientenpopulation.

Der Komparator Eculizumab entspricht nach Angabe des pU der in Deutschland etablierten PNH-Therapie bei hämolytischen, symptomatischen Patienten laut Leitlinienempfehlung.

Zudem sei in den COMMODORE-Studien die Gabe der gemäß Leitlinie empfohlenen supportiven Therapien erlaubt gewesen und konsequent umgesetzt worden.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

I 3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

I 3.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
- Morbidität
 - Transfusionsvermeidung
 - MAVE
 - Fatigue, gemessen anhand des FACIT-Fatigue
 - Gesundheitszustand, gemessen anhand der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D
 - Symptomatik, gemessen anhand des Patient Global Impression of Severity Survey (PGIS)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
 - schwere unerwünschte Ereignisse (UEs) (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad ≥ 3)
 - Abbruch wegen UEs
 - Typ-III-Hypersensitivitätsreaktionen (bevorzugter Begriff [PT] Typ-III-Allergie, UEs)
 - Reaktionen an der Injektionsstelle
 - Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion
 - Infektionen (Systemorganklasse [SOC] Infektionen und parasitäre Erkrankungen, UEs)
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 10 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Crovalimab vs. Eculizumab (Fragestellung 1: hohe Krankheitsaktivität)

Studie	Endpunkte														
	Gesamtmortalität ^a	Transfusionsvermeidung ^b	MAVE ^c	Fatigue (FACIT-Fatigue)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Symptomatik (PGIS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs	Schwere UEs ^d	Abbruch wegen UEs	Typ-III-Hypersensitivitätsreaktionen ^e	Reaktionen an der Injektionsstelle	Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion	Infektionen ^f	Weitere spezifische UEs
COMMODORE 2	j	j	j	j	j	n ^g	n ^g	j	j	j	j	n ^g	n ^g	j	n ^h
<p>a. Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenen UEs.</p> <p>b. Definiert als der Anteil der Patientinnen und Patienten, die von Studienbeginn bis Woche 25 keine Transfusion mit Erythrozytenkonzentrat erhalten haben und die gemäß der im Protokoll spezifizierten Richtlinien keine Transfusion benötigen haben.</p> <p>c. definiert als Auftreten eines der folgenden Ereignisse: Thrombophlebitis / tiefe Venenthrombose, Lungenembolie, Myokardinfarkt, transitorische ischämische Attacke (TIA), instabile Angina Pectoris, Nierenvenenthrombose, akuter peripherer Gefäßverschluss (pAVK), mesenteriale / viszerale Venenthrombose oder -infarkt, mesenteriale / viszerale arterielle Thrombose oder Infarkt, Lebervenen- / Pfortaderthrombose (Budd-Chiari-Syndrom), zerebraler Arterienverschluss / Schlaganfall, zerebraler Venenverschluss, Nierenthrombose, Gangrän (nicht traumatisch, nicht diabetisch), Amputation (nicht traumatisch, nicht diabetisch), dermale Thrombose, sonstige</p> <p>d. Schwere UEs sind operationalisiert als Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3.</p> <p>e. operationalisiert als UEs mit dem MedDRA-PT Typ-III-Allergie</p> <p>f. operationalisiert als UEs der MedDRA-SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen</p> <p>g. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt I 3.2.1 der vorliegenden Nutzenbewertung</p> <p>h. Es wurden keine weiteren spezifischen UEs basierend auf den in der relevanten Studie aufgetretenen unerwünschten Ereignissen identifiziert.</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue; Hb: Hämoglobin; j: ja; MAVE: schweres unerwünschtes vaskuläres Ereignis; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: nein; PGIS: Patient Global Impression of Severity; PNH: paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>															

Anmerkungen zu eingeschlossenen Endpunkten

Für Fragestellung 1 ist die hier beschriebene Studie COMMODORE 2 relevant. Für die in Abschnitt I 4 dargestellte Fragestellung 2 der vorliegenden Nutzenbewertung ist zudem die Studie COMMODORE 1 relevant. Da die Auswahl und Operationalisierung der Endpunkte in weiten Teilen identisch sind, werden diese im Folgenden für beide Studien gemeinsam beschrieben, soweit zutreffend. Sachverhalte, die auch für die Studie COMMODORE 1 gelten, werden entsprechend gekennzeichnet.

Transfusionsvermeidung

Die Transfusionsvermeidung war in der Studie COMMODORE 2 (wie auch in der Studie COMMODORE 1) definiert als der Anteil der Patientinnen und Patienten, die von Studienbeginn bis Woche 25 keine Transfusion mit Erythrozytenkonzentrat erhalten haben und die gemäß der im Protokoll spezifizierten Richtlinien keine Transfusion benötigt haben. Eine Transfusion mit Erythrozytenkonzentrat wurde in den Studien verabreicht, wenn eine Patientin oder ein Patient einen Hb-Wert von ≤ 9 g/dl mit Symptomen oder Anzeichen von ausreichendem Schweregrad zeigte, um nach Ermessen des Prüfarztes oder der Prüfarztin eine Transfusion zu rechtfertigen. Typische Symptome einer Anämie, die eine Transfusion begründen, schlossen dabei Angina Pectoris, Ohnmacht, Benommenheit, Verwirrung, schwere oder sich verschlechternde Dyspnoe, schwere oder sich verschlechternde Fatigue, Schlaganfall, TIA oder neue oder sich verschlechternde Herzinsuffizienz ein. Patientinnen oder Patienten mit einem Hb-Wert ≤ 7 g/dl erhielten unabhängig von klinischen Anzeichen oder Symptomen eine Transfusion mit Erythrozytenkonzentrat. Dieses Vorgehen stimmt weitgehend mit den Empfehlungen der Querschnittsleitlinie der Bundesärztekammer zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten überein [10].

Der pU begründet die Patientenrelevanz des Endpunkts in Modul 4 A des Dossiers mit den Risiken für Folgekomplikationen der Verabreichung von Erythrozytenkonzentraten, basierend auf dem Hämovigilanzbericht des Paul-Ehrlich-Instituts 2021 sowie den Publikationen Gilliss 2011 und Müller 2015 [14-16]:

- Auftreten akuter allergischer Transfusionsreaktionen, die in der Mehrzahl von Schweregrad III/IV seien und in einzelnen Fällen zum Tod führen könnten,
- Auftreten von hämolytischen Transfusionsreaktionen, verursacht durch gegen Erythrozyten gerichtete Antikörper; damit einhergehend seien Symptome wie Fieber, Atemnot, Hypotension, Tachykardie und Schmerzen in der Nierengegend
- Auftreten einer transfusionsbedingten Volumenüberladung (Hypervolämie), die Atemnot, Tachykardie, Hypertonie, transfusionsbedingte Dyspnoe und eine Transfusionshämosiderose hervorrufen könne

- Infektionen aufgrund bakterieller oder viraler Kontamination des Erythrozytenkonzentrats

Das Argument des pU, dass Folgekomplikationen mittels einer Transfusionsvermeidung verhindert werden können, ist nachvollziehbar und eine Vermeidung von Transfusionen wird als patientenrelevant erachtet.

Symptomatik, gemessen anhand des PGIS

Beim PGIS handelt es sich um eine 1-Item Skala, anhand derer die Patientinnen und Patienten die Ausprägung der PNH-assoziierten Symptomatik innerhalb der letzten 14 Tage bewerten. Der PGIS wurde in der Studie COMMODORE 2 lediglich zu Studienbeginn und dann erst wieder zu Woche 33 erhoben. Zu diesem Zeitpunkt war die randomisierte Studienphase bereits seit 8 Wochen abgeschlossen und die Patientinnen und Patienten aus dem Vergleichsarm konnten seitdem mit Crovalimab behandelt werden. Die Ergebnisse zum PGIS sind für die Nutzenbewertung daher nicht verwertbar. In der Studie COMMODORE 1 wurde der Endpunkt nicht erhoben.

Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion

Reaktionen in Zusammenhang mit einer Infusion wurden nach Angabe des pU in Modul 4 A als ausgewähltes UE dargestellt und es wird beschrieben, dass die Definition / Erhebung im elektronischen Dokumentationsbogen nach Ermessen der Prüferin bzw. des Prüfers erfolgte.

In den Protokollen der Studien COMMODORE 2 und COMMODORE 1 ist beschrieben, dass Reaktionen in Zusammenhang mit einer Infusion definiert waren als UEs, die innerhalb von 24 Stunden nach Verabreichung der Studienmedikation auftraten und für die nach Einschätzung der Prüferin bzw. des Prüfers eine Verbindung zur Wirkstoffgabe bestand. Aus den Studienunterlagen geht hervor, dass primär die Diagnose einer Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion (z. B. über die PTs „Reaktion in Zusammenhang mit einer Infusion“ oder „anaphylaktische Reaktion“) und nicht die zugrunde liegenden individuellen Symptome erfasst werden sollten. Die zugrunde liegenden Symptome sollten allerdings, zusätzlich zur Diagnose, in einem separaten Dokumentationsbogen erfasst werden.

Die zuvor genannte Operationalisierung für Reaktionen in Zusammenhang mit einer Infusion wird aus den im folgenden erläuterten Gründen nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Crovalimab wird im Interventionsarm bei der ersten Gabe i. v. verabreicht, die folgenden Gaben erfolgen s. c., während Eculizumab im Vergleichsarm ausschließlich i. v. verabreicht wird. Auf Basis der Angaben in den Studienunterlagen bleibt jedoch unklar, ob Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion in den Studien COMMODORE 2 und COMMODORE 1

tatsächlich gleichermaßen in beiden Armen erhoben wurden. Im Falle der hier vorliegenden unterschiedlichen Verabreichungsformen zwischen den Armen wäre grundsätzlich eine aggregierte Analyse aller für Reaktionen in Zusammenhang mit einer Infusion potenziell relevanten symptomatischen UEs unabhängig von der Verabreichungsform erforderlich, um für diesen Endpunkt die notwendigen vergleichenden Daten für die Nutzenbewertung zu erhalten. Dabei sollten spezifische UEs, die Reaktionen in Zusammenhang mit einer Infusion abbilden, entweder prädefiniert werden oder sich auf inhaltlich begründete Zusammenstellungen auf Basis von Publikationen oder Zusammenstellungen des MedDRA-Systems (z. B. standardisierte MedDRA-Abfrage [SMQ]) beziehen und in beiden Studienarmen erhoben werden. So ist es auch in Studien mit einem Vergleich von subkutan und intravenös verabreichten Wirkstoffen möglich, diese Ereignisse in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen. Aus diesem Grund sind die vorgelegten Daten nicht für die Nutzenbewertung geeignet.

Eine weitere Einschränkung für die Interpretation der Ergebnisse besteht grundsätzlich darin, dass für die Einschätzung der Prüfärztinnen und -ärzte, ob ein UE als Reaktion in Zusammenhang mit einer Infusion einzuordnen ist, in der Studie COMMODORE 2 (wie auch in der Studie COMMODORE 1) keine konkreten Kriterien vorgegeben waren (z. B. eine prädefinierte PT-Liste). In bestimmten Datenkonstellationen, z. B. beim Vorliegen deutlicher Effekte (siehe Dossierbewertung A21-60 [17]), wäre zwar dennoch die Ableitung eines höheren oder geringeren Schadens basierend auf einer solchen Operationalisierung denkbar. Eine solche Datenkonstellation liegt in beiden Studien jedoch nicht vor.

Insgesamt sind die vorgelegten Daten für den Endpunkt Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion damit nicht für die Nutzenbewertung geeignet.

Zudem ist es anhand der Angaben in den Studienunterlagen außerdem wahrscheinlich, dass die einzelnen, der Diagnose Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion zugrunde liegenden Symptome zwar wie beschrieben in einem separaten Dokumentationsbogen erfasst wurden, diese aber nicht in den UE-Auswertungen der Treatment-Emergent Adverse Events (TEAE) nach SOC und PT berücksichtigt wurden. Dies wird beispielsweise anhand der Ereigniszahlen für das Symptom Kopfschmerz in der Studie COMMODORE 2 deutlich. Diese sind in der Auswertung der Symptome für Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion höher als in der UE-Auswertung der TEAEs für dieses PT ausgewiesen (18 vs. 6 bzw. 11 vs. 3). Somit liegt bei einzelnen PTs, welche häufig als infusionsbedingte Ereignisse auftraten, vermutlich keine vollständige Berücksichtigung in den Auswertungen nach SOC und PT vor. Dies kann die Interpretierbarkeit der Ergebnisse zu häufigen PTs / SOCs erschweren, und zwar für PTs / SOCs, die häufig infusionsbedingt auftreten. So lässt die Auswertung der Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion nur eine Aussage zu den von den Ärztinnen und Ärzten mit einer Infusion in Zusammenhang gebrachten UEs zu. Eine zusätzliche Auswertung zu

sämtlichen im Studienverlauf aufgetretenen symptomatischen UEs (TEAEs inklusive der infusionsbedingten Ereignisse) fehlt, wäre jedoch notwendig. Ein Aufaddieren beider Raten ist nicht möglich, da bei einer Patientin / einem Patienten sowohl ein infusions- als auch ein nicht infusionsbedingtes Ereignis aufgetreten sein kann. Da die Ereignisraten für Symptome, die zur Einstufung als Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion führten, jedoch zum größten Teil nur einzelne Patientinnen und Patienten in den Studien COMMODORE 2 und COMMODORE 1 betreffen, wird die Auswirkung auf die Interpretierbarkeit der Ergebnisse zu häufigen PTs / SOCs als vernachlässigbar angesehen.

Reaktionen an der Injektionsstelle

Reaktionen an der Injektionsstelle wurden nach Angabe des pU in Modul 4 A als ausgewähltes UE dargestellt und es wird beschrieben, dass die Definition / Erhebung im elektronischen Dokumentationsbogen nach Ermessen der Prüferin bzw. des Prüfers erfolgte.

In den Protokollen der Studien COMMODORE 2 und COMMODORE 1 ist beschrieben, dass Reaktionen an der Injektionsstelle definiert waren als UEs, die innerhalb von 24 Stunden nach Verabreichung der Studienmedikation auftraten und für die nach Einschätzung der Prüferin bzw. des Prüfers eine Verbindung zur Wirkstoffgabe bestand. Aus den Studienunterlagen geht hervor, dass primär die Diagnose einer Reaktion an der Injektionsstelle (z. B. über das PT „Reaktion an der Injektionsstelle“) und nicht die zugrunde liegenden individuellen Symptome erfasst werden sollten. Die zugrunde liegenden Symptome sollten allerdings, zusätzlich zur Diagnose, in einem separaten Dokumentationsbogen erfasst werden.

Die zuvor genannte Operationalisierung für Reaktionen an der Injektionsstelle wird aus denselben Gründen nicht für die Nutzenbewertung herangezogen, die bereits für die Operationalisierung des Endpunkts Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion oben beschrieben wurden. Dies betrifft Unklarheiten darüber, ob diese Reaktionen in beiden Studienarmen gleichermaßen erhoben wurde, keine adäquate Operationalisierung für einen Vergleich unterschiedlicher Darreichungsformen sowie das Fehlen konkreter Kriterien für die Einordnung als Reaktion an der Injektionsstelle (bspw. prädefinierter PT-Listen).

Insgesamt sind die vorgelegten Daten für den Endpunkt Reaktionen an der Injektionsstelle damit nicht für die Nutzenbewertung geeignet.

Auch für Reaktionen an der Injektionsstelle gilt, dass es anhand der Angaben in den Studienunterlagen außerdem wahrscheinlich ist, dass die einzelnen der Diagnose zugrunde liegenden Symptome zwar wie beschrieben in einem separaten Dokumentationsbogen erfasst wurden, diese aber nicht in den UE-Auswertungen der TEAE nach SOC und PT berücksichtigt wurden.

Anmerkungen zu weiteren vom pU dargestellten Endpunkten

Durchbruchhämolyse, erhoben über das Auftreten von Symptomen verknüpft mit einer gleichzeitigen Erhöhung des LDH-Wertes

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

Die mit einer Durchbruchhämolyse assoziierten Symptome sind zwar patientenrelevant, die vorliegende Operationalisierung dieses Endpunkts verknüpft die Erhebung dieser Symptome jedoch mit einer gleichzeitigen Erhöhung des LDH-Werts. Dadurch ist nicht sichergestellt, dass tatsächlich alle Symptome, die im Rahmen einer Durchbruchhämolyse auftreten können, entkoppelt vom LDH-Wert vollständig erfasst werden (siehe auch Dossierbewertung zu Ravulizumab [18]). Zudem ist zum Beispiel das in der vom pU vorgelegten Operationalisierung enthaltene Symptom Anämie (Hämoglobin < 10 g/dl), das in Verbindung mit einem erhöhten LDH-Wert als Durchbruchhämolyse gewertet werden kann, nicht zwingend patientenrelevant, da es ausschließlich auf der Messung des Hämoglobinwertes beruht. Patientenrelevant wären jedoch spürbare Symptome, die durch die Anämie hervorgerufen werden. Der Endpunkt wird daher nicht in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen. Davon unabhängig zeigen sich für den Endpunkt in beiden Studien keine statistisch signifikanten Effekte.

Skalen zur Messung von gesundheitsbezogener Lebensqualität und PNH-bezogener Symptomatik

European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Core 30 (EORTC QLQ-C30) Funktionsskalen

Der pU zieht in den Studien COMMODORE 2 und COMMODORE 1 die Skalen körperliche Funktion, Rollenfunktion und globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität aus dem EORTC QLQ-C30 heran, um die gesundheitsbezogene Lebensqualität abzubilden. Weitere Skalen, wie die verbleibenden Funktionsskalen emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion sowie die Symptomskalen wurden in den Studien nicht erhoben.

Das Vorgehen des pU ist nicht sachgerecht. Zum einen ist die Validität des EORTC QLQ-C30 im vorliegenden Anwendungsgebiet unklar. Wie bereits in der Nutzenbewertung A19-59 zu Ravulizumab beschrieben, gibt es in der Literatur unterschiedliche Einschätzungen dazu, ob der EORTC QLQ-C30 die gesundheitsbezogene Lebensqualität und Morbidität der Patientinnen und Patienten in der vorliegenden Indikation abbildet [18-20]. Der pU legt keine weiteren Unterlagen zur Validität des EORTC QLQ-C30 in der Indikation PNH vor. Ungeachtet

dessen sind die Fragebogen der EORTC gemäß Manual [21] grundsätzlich in Gänze mit allen Skalen validiert und demzufolge auch vollständig zu erheben und darzustellen. Zwar wäre es laut Vorgaben der EORTC auch möglich, ausschließlich die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 heranzuziehen und auszuwerten, da diese als eigenständiger Fragebogen EORTC QLQ-F17 validiert sind [22]. Dieser umfasst aber zusätzlich zu den 3 vom pU in den Studien COMMODEORE 2 und COMMODEORE 1 erhobenen Skalen auch die Skalen zu emotionaler Funktion, kognitiver Funktion und sozialer Funktion. Die vom pU vorgelegten Skalen bilden die gesundheitsbezogene Lebensqualität somit nicht vollständig ab. Sie werden daher nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

EORTC Item List 40 (IL40)

Der pU hat in den Studien COMMODEORE 2 und COMMODEORE 1 zur Erhebung der krankheitsspezifischen Symptomatik eine Itemliste eingesetzt, die mehrere Skalen aus der Item Library der EORTC beinhaltet. Es handelt sich um die Itemliste IL40 mit 6 Skalen zu den Symptomen Dysphagie, Schmerzen in der Brust, Abdominalschmerz, Dyspnoe, Kopfschmerzen sowie erektile Dysfunktion. Der pU hat die Ergebnisse in Modul 4 A des Dossiers als „supportive Analysen“ dargestellt und nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Der pU macht in seinem Dossier keine Angaben dazu, ob die Zusammenstellung der Skalen in der Itemliste IL40 von der EORTC vorgenommen wurde, oder ob er diese selbst aus der EORTC Item Library zusammengestellt hat. Laut Angaben des pU dient die Itemliste IL40 zur Erfassung der PNH-bezogenen Symptomatik.

In den Studien wurden weder der Fragebogen EORTC QLQ-C30 noch der EORTC QLQ-F17 vollständig erhoben, sodass der pU die Itemliste isoliert betrachtet. Dies entspricht jedoch nicht den Vorgaben der EORTC zur Verwendung von Itemlisten. Laut den Angaben in den Item Library User Guidelines der EORTC können die Itemlisten herangezogen werden, um die Symptomerhebung durch einen Kernfragebogen wie den EORTC QLQ-C30 oder den QLQ-F17 und ggf. ein krankheitsspezifisches Zusatzmodul zu unterstützen, sofern indikationsspezifische Symptome oder spezifische Nebenwirkungen in den Kernmodulen nicht ausreichend berücksichtigt werden. Eine isolierte Verwendung ohne die Erhebung eines Kernfragebogens wie den EORTC QLQ-C30 oder den QLQ-F17 ist nicht vorgesehen [23]. Weiterhin liegen Zusammenstellung und Validierung der Itemlisten in der Verantwortung der Benutzer der Item Library, sodass nicht grundsätzlich davon ausgegangen werden kann, dass eine Itemliste in einem bestimmten Anwendungsgebiet valide ist. Die EORTC weist in der Guideline explizit darauf hin, dass die Itemauswahl anhand von theoretischer und empirischer Evidenz und unter Beteiligung von Betroffenen und Experten erfolgen soll. Der pU legt in seinem Dossier jedoch keine Angaben zu Generierung und Validierung der Itemliste vor. Wie zuvor beschrieben bleibt zudem unklar, ob es sich um eine Itemliste handelt, die von der EORTC zusammengestellt wurde. Die Symptomskalen der IL40 werden daher nicht in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen anhand des Quality of Life Questionnaire – Aplastic Anemia/Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (QLQ-AA/PNH)

Der Fragebogen QLQ-AA/PNH wurde in der Studie COMMODORE 2 nur zu Studienbeginn und dann erst wieder zu Woche 33 erhoben. Zu diesem Zeitpunkt war die randomisierte Studienphase bereits seit 8 Wochen abgeschlossen und die Patientinnen und Patienten aus dem Vergleichsarm konnten seitdem mit Crovalimab behandelt werden. Die Ergebnisse zum QLQ-AA/PNH sind für die Nutzenbewertung daher nicht verwertbar. In der Studie COMMODORE 1 wurde der Endpunkt nicht erhoben.

I 3.2.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 11 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 11: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Crovalimab vs. Eculizumab (Fragestellung 1: hohe Krankheitsaktivität)

Studie	Studienebene	Endpunkte															
		Gesamtmortalität ^a	Transfusionsvermeidung ^b	MAVE ^c	Fatigue (FACIT-Fatigue)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Symptomatik (PGIS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUES	Schwere UEs ^d	Abbruch wegen UEs	Typ-II-Hypersensitivitätsreaktionen ^e	Reaktionen an der Injektionsstelle	Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion	Infektionen ^f	Weitere spezifische UEs	
COMMODORE 2	N	N	H ^g	N	H ^{g, h}	H ^{g, h}	L ⁱ	L ⁱ	N	N	H ^j	H ^g	L ⁱ	L ⁱ	N	–	

a. Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenen UEs.
 b. Definiert als der Anteil der Patientinnen und Patienten, die von Studienbeginn bis Woche 25 keine Transfusion mit Erythrozytenkonzentrat erhalten haben und die gemäß der im Protokoll spezifizierten Richtlinien keine Transfusion benötigt haben.
 c. definiert als Auftreten eines der folgenden Ereignisse: Thrombophlebitis / tiefe Venenthrombose, Lungenembolie, Myokardinfarkt, transitorische ischämische Attacke (TIA), instabile Angina Pectoris, Nierenvenenthrombose, akuter peripherer Gefäßverschluss (pAVK), mesenteriale / viszerale Venenthrombose oder -infarkt, mesenteriale / viszerale arterielle Thrombose oder Infarkt, Lebervenen- / Pfortaderthrombose (Budd-Chiari-Syndrom), zerebraler Arterienverschluss / Schlaganfall, zerebraler Venenverschluss, Nierenthrombose, Gangrän (nicht traumatisch, nicht diabetisch), Amputation (nicht traumatisch, nicht diabetisch), dermale Thrombose, sonstige
 d. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3.
 e. operationalisiert als UEs mit dem MedDRA-PT Typ-III-Allergie
 f. operationalisiert als UEs der MedDRA-SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen
 g. fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung
 h. hoher Anteil nicht in die Auswertung eingegangener Patientinnen und Patienten (> 10 %)
 i. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt I 3.2.1 der vorliegenden Nutzenbewertung
 j. fehlende Verblindung bei subjektiver Entscheidung zum Therapieabbruch

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue; H: hoch; Hb: Hämoglobin; MAVE: schweres unerwünschtes vasculäres Ereignis; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: niedrig; PGIS: Patient Global Impression of Severity; PNH: paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

Für die Ergebnisse der Endpunkte Gesamtmortalität, 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.

13.2.3 Ergebnisse

Tabelle 12 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Crovalimab mit Eculizumab bei Patientinnen und Patienten mit PNH mit hoher Krankheitsaktivität, gekennzeichnet durch klinische Symptome einer Hämolyse zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Für die Nebenwirkungsendpunkte verwendet der pU trotz des geringen Stichprobenumfangs ein asymptotisches Testverfahren (Wald-Test), ein exaktes Testverfahren (CSZ-Test) führt hier jedoch zu valideren Ergebnissen und wird daher als adäquater angesehen [24]. Entsprechend wurden eigene Berechnungen durchgeführt.

Eine Auflistung der häufigen UEs, SUEs und Abbrüche wegen UEs befindet sich in I Anhang E.

Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Crovalimab vs. Eculizumab (Fragestellung 1: hohe Krankheitsaktivität) (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Crovalimab		Eculizumab		Crovalimab vs. Eculizumab
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
COMMODORE 2					
Mortalität					
Gesamtmortalität ^a	134	1 (0,7)	69	1 (1,4)	0,51 [0,03; 8,11]; 0,736 ^b
Morbidität					
Transfusionsvermeidung ^c	134	88 (65,7)	69	47 (68,1)	0,96 [0,79; 1,18]; 0,790 ^d
MAVE ^e	134	0 (0,0)	69	1 (1,4)	0,17 [0,01; 4,19]; 0,173 ^d
Fatigue (FACIT-Fatigue – Verbesserung ^f)	128	55 (43,0)	66	23 (34,8)	1,23 [0,84; 1,81]; 0,322 ^d
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS – Verbesserung ^g)	127	31 (24,4)	68	17 (25,0)	0,98 [0,58; 1,63]; 0,964 ^d
Symptomatik (PGIS)			keine geeigneten Daten ^h		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	keine geeigneten Daten ^h				
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)	135	105 (77,8)	69	55 (79,7)	–
SUEs	135	14 (10,4)	69	9 (13,0)	0,80 [0,36; 1,74]; 0,615 ⁱ
schwere UEs ^j	135	24 (17,8)	69	17 (24,6)	0,72 [0,42; 1,25]; 0,309 ⁱ
Abbruch wegen UEs	135	1 (0,7)	69	1 (1,4)	0,51 [0,03; 8,05]; 0,736 ⁱ
Typ-III-Hypersensitivitäts- reaktion ^k (Typ-III-Allergie [PT, UEs])	135	0 (0,0)	69	0 (0,0)	–
Reaktionen an der Injektionsstelle ^l			keine geeigneten Daten ^h		
Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion ^l			keine geeigneten Daten ^h		
Infektionen ^{l, m} (Infektionen und parasitäre Erkrankungen [SOC, UEs])	135	32 (23,7)	69	25 (36,2)	0,65 [0,42; 1,01]; 0,061 ⁱ

Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Crovalimab vs. Eculizumab (Fragestellung 1: hohe Krankheitsaktivität) (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Crovalimab		Eculizumab		Crovalimab vs. Eculizumab RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<p>a. Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenen UEs. Im Crovalimab-Arm verstarb eine weitere Patientin an Studientag 2. Grund war nach Angabe des pU ein Herzinfarkt, der bereits vor der Verabreichung von Crovalimab aufgetreten war. Da für die Patientin keine Daten zum LDH-Wert nach Studienbeginn erhoben wurden, geht sie nicht in die primäre Analysepopulation ein.</p> <p>b. eigene Berechnung von RR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test CSZ-Methode nach [24]); da die Beobachtungsdauern in beiden Behandlungsarmen vergleichbar sind, wird das RR für die Nutzenbewertung herangezogen</p> <p>c. Definiert als der Anteil der Patientinnen und Patienten, die von Studienbeginn bis Woche 25 keine Transfusion mit Erythrozytenkonzentrat erhalten haben und die gemäß der im Protokoll spezifizierten Richtlinien keine Transfusion benötigt haben.</p> <p>d. eigene Berechnung von RR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test CSZ-Methode nach [24]); der pU legt p-Werte für das Effektmaß gewichtete Risikoreduktion vor, diese sind für die Nutzenbewertung nicht relevant</p> <p>e. definiert als Auftreten eines der folgenden Ereignisse: Thrombophlebitis / tiefe Venenthrombose Lungenembolie, Myokardinfarkt, transitorische ischämische Attacke (TIA), instabile Angina Pectoris, Nierenvenenthrombose, akuter peripherer Gefäßverschluss, mesenteriale / viszerale Venenthrombose oder -infarkt, mesenteriale / viszerale arterielle Thrombose oder Infarkt, Lebervenen- / Pfortaderthrombose (Budd-Chiari-Syndrom), zerebraler Arterienverschluss / Schlaganfall, zerebraler Venenverschluss, Nierenarterienthrombose, Gangrän (nicht traumatisch, nicht diabetisch), Amputation (nicht traumatisch, nicht diabetisch), dermale Thrombose, sonstige</p> <p>f. Eine Zunahme des Scores um ≥ 8 Punkte zu Woche 25 im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 52).</p> <p>g. Eine Zunahme des Scores um ≥ 15 Punkte zu Woche 25 im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100).</p> <p>h. zur Begründung siehe Abschnitt I 3.2.1 der vorliegenden Dossierbewertung</p> <p>i. eigene Berechnungen, p-Wert unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [24])</p> <p>j. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3</p> <p>k. gemäß Studienprotokoll als UE von besonderem Interesse (AESI) prädefiniert</p> <p>l. In der Studie als „ausgewähltes UE“ (selected AE) dargestellt.</p> <p>m. darunter keine Fälle von Meningokokken-Meningitis</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue; Hb: Hämoglobin; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; MAVE: Major Adverse Vascular Event; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PGIS: Patient Global Impression of Severity Survey; PNH: paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: obere Grenze des Normbereichs; VAS: visuelle Analogskala</p>					

Auf Basis der verfügbaren Informationen können für die Endpunkte Gesamtmortalität, MAVE, SUEs, schwere UEs und Infektionen (UEs) maximal Hinweise und für die Endpunkte Transfusionsvermeidung, Fatigue, Gesundheitszustand, Abbruch wegen UEs und Typ-III-

Hypersensitivitätsreaktionen (UEs) aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

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 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.

Symptomatik (erhoben mittels PGIS)

Für den Endpunkt Symptomatik (erhoben mittels PGIS) liegen keine geeigneten Daten vor (zur Begründung siehe Abschnitt I 3.2.1). 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 (zur Begründung siehe Abschnitt I 3.2.1). 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 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.

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 (zur Begründung siehe Abschnitt I 3.2.1). 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.

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.

I 3.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden folgende Subgruppenmerkmale betrachtet:

- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)
- Transfusionen mit Erythrozytenkonzentrat in den letzten 6 Monaten vor Randomisierung (0 Einheiten vs. > 0 bis ≤ 6 Einheiten vs. > 6 Einheiten)

Die genannten Subgruppenanalysen waren in der Studie COMMODORE 2 für die co-primären Endpunkte Transfusionsvermeidung und Hämolysekontrolle sowie für den Endpunkt Veränderung des LDH-Wertes bis Woche 25 prädefiniert. Das Merkmal Transfusionen mit Erythrozytenkonzentrat in den letzten 6 Monaten vor Randomisierung war zudem Stratifizierungsfaktor bei der Randomisierung. Für das Merkmal Alter war in der Studienplanung ursprünglich eine weitere Subgruppe < 18 Jahre vorgesehen. Da in die randomisierten Studienarme jedoch nur 2 Patientinnen und Patienten aus dieser Altersgruppe eingeschlossen wurden, ordnet der pU diese der Subgruppe < 65 Jahre zu.

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe mindestens 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p -Wert < 0,05) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Für die Endpunkte, für die geeignete Daten vorliegen, wurde gemäß der beschriebenen Methodik keine relevante Effektmodifikation identifiziert.

I 3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [25].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 3.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt I 3.2 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 13).

Tabelle 13: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Crovalimab vs. Eculizumab (Fragestellung 1: hohe Krankheitsaktivität) (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Crovalimab vs. Eculizumab Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Mortalität		
Gesamtmortalität	0,7 vs. 1,4 RR: 0,51 [0,03; 8,11]; p = 0,736	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Transfusionsvermeidung	65,7 vs. 68,1 RR: 0,96 [0,79; 1,18]; p = 0,790	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
MAVE	0 vs. 1,4 RR: 0,17 [0,01; 4,19]; p = 0,173	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Fatigue (FACIT-Fatigue – Verbesserung)	43,0 vs. 34,8 RR: 1,23 [0,84; 1,81]; p = 0,322	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS – Verbesserung)	24,4 vs. 25,0 RR: 0,98 [0,58; 1,63]; p = 0,964	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Symptomatik (PGIS)	keine geeigneten Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	keine geeigneten Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUEs	10,4 vs. 13,0 RR: 0,80 [0,36; 1,74]; p = 0,615	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere UEs	17,8 vs. 24,6 RR: 0,72 [0,42; 1,25]; p = 0,309	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	0,7 vs. 1,4 RR: 0,51 [0,03; 8,05]; p = 0,736	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Typ-III-Hypersensitivitätsreaktion (UEs)	0 vs. 0 RR: – ^c	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Reaktionen an der Injektionsstelle	keine geeigneten Daten	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion	keine geeigneten Daten	höherer / geringerer Schaden nicht belegt

Tabelle 13: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Crovalimab vs. Eculizumab (Fragestellung 1: hohe Krankheitsaktivität) (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Crovalimab vs. Eculizumab Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Infektionen (UEs)	23,7 vs. 36,2 RR: 0,65 [0,42; 1,01]; p = 0,061	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
<p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o). c. Auf die Durchführung einer Effektschätzung (einschließlich Konfidenzintervall und p-Wert) wurde verzichtet, da keine Ereignisse aufgetreten sind.</p> <p>FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; MAVE: schweres unerwünschtes vaskuläres Ereignis; PGIS: Patient Global Impression of Severity Survey; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>		

I 3.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 14 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 14: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Crovalimab im Vergleich zu Eculizumab (Fragestellung 1: hohe Krankheitsaktivität)

Positive Effekte	Negative Effekte
–	–
Es liegen keine geeigneten Daten zu den Endpunkten Symptomatik (gemessen anhand der PGIS), gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie den spezifischen UEs Reaktionen an der Injektionsstelle und Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion vor.	
PGIS: Patient Global Impression of Severity Survey; UE: unerwünschtes Ereignis	

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.

Dies entspricht der Einschätzung des pU, der fragestellungsübergreifend ebenfalls keinen Zusatznutzen ableitet.

I 4 Fragestellung 2 – klinisch stabil, nach mindestens 6 Monaten Behandlung mit einem C5-Inhibitor

I 4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Crovalimab (Stand zum 01.07.2024)
- bibliografische Recherche zu Crovalimab (letzte Suche am 01.07.2024)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Crovalimab (letzte Suche am 01.07.2024)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Crovalimab (letzte Suche am 01.07.2024)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Crovalimab (letzte Suche am 30.09.2024), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

I 4.1.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 15: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Crovalimab vs. Eculizumab (Fragestellung 2: klinisch stabil, nach mindestens 6 Monaten Behandlung mit einem C5-Inhibitor)

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^b (ja / nein [Zitat])	Publikation (ja / nein [Zitat])
COMMODORE 1	ja	ja	nein	ja [26]	ja [27-29]	ja [30]

a. Studie, für die der pU Sponsor war
 b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse
 pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Der Studienpool für die Fragestellung 2 der vorliegenden Nutzenbewertung besteht aus der Studie COMMODORE 1.

Der pU nimmt keine Unterteilung in 2 Fragestellungen vor. Er stellt die Ergebnisse der Studie COMMODORE 2 (in der vorliegenden Nutzenbewertung für Fragestellung 1 eingeschlossen, siehe Abschnitt I 3) und der Studie COMMODORE 1 jeweils dar und leitet auf Basis der beiden Studien eine Aussage zum Zusatznutzen für die Gesamtpopulation der Patientinnen und Patienten mit PNH ab, ohne zwischen den Patientenpopulationen zu differenzieren.

I 4.1.2 Studiencharakteristika

Tabelle 16 und Tabelle 17 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 16: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, RCT, direkter Vergleich: Crovalimab vs. Eculizumab (Fragestellung 2: klinisch stabil, nach mindestens 6 Monaten Behandlung mit einem C5-Inhibitor) (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
COMMODORE 1	RCT, offen, parallel	<p>erwachsene Patientinnen und Patienten ≥ 40 kg Körpergewicht mit PNH^b,</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ seit ≥ 6 Monaten mit Eculizumab gemäß Zulassung behandelt und ▪ klinisch stabil (LDH $\leq 1,5 \times$ ULN) bei Screening 	<p>Crovalimab (N = 45) Eculizumab (N = 44)</p> <p>zusätzlich: nicht randomisierter Crovalimab-Arm^c mit Patientinnen und Patienten</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ < 18 Jahre mit vorheriger Eculizumab-Therapie (N = 1) ▪ ≥ 18 Jahre mit vorheriger Ravulizumab-Therapie (N = 21) ▪ ≥ 18 Jahre mit vorheriger Eculizumab-Therapie mit höherer Dosierung als in der Fachinformation angegeben (N = 10) ▪ ≥ 18 Jahre mit C5-SNP und schlecht kontrollierter Hämolyse unter Eculizumab (N = 6) ▪ ≥ 18 Jahre mit vorheriger Eculizumab-Therapie gemäß Fachinformation für ≥ 6 Monate und LDH $\leq 1,5 \times$ ULN (N: k. A.)^d 	<p>Screening: bis zu 4 Wochen</p> <p>Behandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ randomisiert 24 Wochen, danach Übergang in offene Extensionsphase möglich mit Crovalimab-Behandlung aller Patientinnen und Patienten für maximal 5 Jahre ▪ nicht randomisierter Crovalimab-Arm: 24 Wochen, danach weitere Behandlung bis maximal 5 Jahre möglich <p>Nachbeobachtung: 46 Wochen für Crovalimab^e, 10 Wochen für Eculizumab</p>	<p>70 Zentren in Belgien, Brasilien, Deutschland, Estland, Frankreich, Griechenland, Hong Kong, Irland, Italien, Japan Kanada, Niederlande, Polen, Portugal, Saudi-Arabien, Schweden, Singapur, Spanien, Südkorea, Taiwan, Tschechische Republik, Türkei, Ungarn, USA, Vereinigtes Königreich</p> <p>09/2020 – laufend</p> <p>Datenschnitte: 16.11.2022 (primäre Analyse) Tag-120-Sicherheits-Update vom 31.05.2023 für die FDA 12.03.2024 (nicht präspezifiziert)</p>	<p>primär^f:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ursprünglich: LDH-Wert bis Woche 25 ▪ geändert: UEs <p>sekundär: Morbidität</p>

Tabelle 16: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, RCT, direkter Vergleich: Crovalimab vs. Eculizumab (Fragestellung 2: klinisch stabil, nach mindestens 6 Monaten Behandlung mit einem C5-Inhibitor) (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b. diagnostiziert mittels Durchflusszytometrie, mit Klongröße $\geq 10\%$ (Granulozyten oder Monozyten)</p> <p>c. Der Arm ist für die Bewertung nicht relevant und wird in den nächsten Tabellen nicht mehr dargestellt.</p> <p>d. Die Kohorte der Patientinnen und Patienten ≥ 18 Jahre mit vorheriger Eculizumab-Therapie gemäß Fachinformation für ≥ 24 Wochen und $LDH \leq 1,5 \times ULN$ wurde mit dem Stopp der Randomisierung am 02.11.2022 eingeführt.</p> <p>e. Die ursprüngliche Nachbeobachtungsdauer für Patientinnen und Patienten, die mit Crovalimab behandelt wurden, betrug 24 Wochen; mit Protokollversion 6 wurde dieser Nachbeobachtungsdauer eine telefonische Visite nach 46 Wochen hinzugefügt.</p> <p>f. Der ursprüngliche primäre Endpunkt wurde mit Amendment 6 zum Studienprotokoll zu Sicherheit und Verträglichkeit geändert, da aufgrund der zu geringen Rekrutierung die notwendige Fallzahl nicht erreicht wurde und die Rekrutierung daraufhin am 02.11.2022 gestoppt wurde.</p> <p>FDA: Food and Drug Administration; LDH: Laktatdehydrogenase; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PNH: paroxysmale nächtliche Hämoglobulinurie; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; SNP: Single Nucleotide Polymorphism; ULN: obere Grenze des Normbereichs</p>						

Tabelle 17: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Crovalimab vs. Eculizumab (Fragestellung 2: klinisch stabil, nach mindestens 6 Monaten Behandlung mit einem C5-Inhibitor) (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
COMMODORE 1	<p>Crovalimab, abhängig vom Körpergewicht:</p> <p>≥ 40 kg bis < 100 kg: Initialdosis:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Woche 1: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Tag 1: 1000 mg i. v. ▫ Tag 2: 340 mg s. c. ▪ Woche 2, 3 und 4: 340 mg s. c., 1-mal wöchentlich <p>Erhaltungsdosis:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ab Woche 5: 680 mg s. c., alle 4 Wochen^b <p>≥ 100 kg: Initialdosis:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Woche 1: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Tag 1: 1500 mg i. v. ▫ Tag 2: 340 mg s. c. ▪ Woche 2, 3 und 4: 340 mg s. c., 1-mal wöchentlich <p>Erhaltungsdosis:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ab Woche 5: 1020 mg s. c., alle 4 Wochen <p>Dosisanpassung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ bei Änderung des Körpergewichts um ≥ 10 % gegenüber der letzten Visite, wenn dabei die Schwelle von 100 kg über- oder unterschritten wird ▪ Erhöhung der Erhaltungsdosis erlaubt bei Auftreten von mindestens 2 intravaskulären Hämolyse-Ereignissen innerhalb von 24 Wochen oder anhaltender intravaskulärer Hämolyse mit LDH ≥ 2 x ULN an 3 aufeinander folgenden Messungen für ≥ 4 Wochen, sofern mindestens 1 Symptom einer intravaskulären Hämolyse vorlag (jeweils ohne identifizierbaren Auslöser) ▪ zusätzliche Crovalimab-Dosen als Rescue-Therapie bei Anzeichen oder Symptomen einer PNH nach Ermessen der Prüferärztin oder des Prüferarztes möglich 	<p>Eculizumab</p> <p>Erhaltungsdosis: 900 mg i. v., alle 2 Wochen^a</p> <p>▪ Dosisanpassung im Studienverlauf nicht erlaubt</p>

Tabelle 17: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Crovalimab vs. Eculizumab (Fragestellung 2: klinisch stabil, nach mindestens 6 Monaten Behandlung mit einem C5-Inhibitor) (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
	<p>Vorbehandlung <u>erforderlich:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Eculizumab gemäß der in der Fachinformation empfohlenen Dosierung ≥ 6 Monate vor Tag 1 ▪ Impfung gegen <i>Neisseria meningitidis</i> Serotypen A, C, W und Y < 3 Jahre vor Studienbeginn, gegen Serotyp B gemäß lokalen Leitlinien; bei Impfung < 2 Wochen vor Studienbeginn sollte zusätzlich eine Antibiotikaphylaxe erfolgen ▪ Impfung gegen <i>Haemophilus influenzae</i> Typ B und <i>Streptococcus pneumoniae</i> gemäß nationalen Empfehlungen; bei Impfung < 2 Wochen vor Studienbeginn oder nach 1. Dosis der Studienmedikation sollte zusätzlich eine Antibiotikaphylaxe erfolgen <p><u>erlaubt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ falls Hämoglobinwert ≤ 7 g/dl, oder >7 und ≤ 9 g/dl bei gleichzeitigem Vorliegen von Symptomen einer Anämie: EK-Transfusion innerhalb von 5 Tagen vor der 1. Dosis der Studienmedikation möglich, um die für den Studieneinschluss erforderlichen Hämoglobinwerte zu erreichen ▪ supportive Therapie z. B. mit Immunsuppressiva, Kortikosteroiden, Eisensupplementen, Antikoagulantien, Erythrozyten-stimulierenden Substanzen in stabiler Dosis ≥ 28 Tage vor 1. Dosis der Studienmedikation <p><u>nicht erlaubt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ allogene Stammzelltransplantation zu irgendeinem Zeitpunkt vor Studieneinschluss <p>Begleitbehandlung <u>erlaubt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Immunsuppressiva, Kortikosteroide, Eisensupplementierung, Folsäure; weitere Begleittherapien möglich, aber dokumentationspflichtig ▪ Medikation zur Behandlung infusionsbedingter Symptome (Acetaminophen, Ibuprofen, Diphenhydramin, H₂-Rezeptorantagonisten u. a.) ▪ Die Prüfärztinnen und Prüfärzte waren angehalten, die Patientinnen und Patienten gemäß lokaler Versorgungsstandards supportiv zu behandeln soweit angezeigt <p><u>nicht erlaubt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ andere Komplementinhibitoren, experimentelle Therapien 	
<p>a. Angabe gemäß Modul 5 des Dossiers; in Modul 4 A wird hiervon abweichend an einzelnen Stellen eine Induktionsphase von 4 Wochen angegeben. Dies erscheint in der vorliegenden Situation aber nicht plausibel.</p> <p>b. Ab Woche 9 konnten die s. c. Injektionen durch die Patientinnen und Patienten selbst erfolgen, sofern diese nach Auffassung des Studienpersonals dazu ausreichend befähigt waren.</p> <p>EK: Erythrozytenkonzentrat; i. v.: intravenös; LDH: Laktatdehydrogenase; PNH: paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; s. c.: subkutan; ULN: obere Grenze des Normbereichs</p>		

Beschreibung der Studie COMMODORE 1

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 Verabreichung von Crovalimab und Eculizumab ist gemäß den Fachinformationen nicht an eine Vorgabe zum Hämoglobinwert geknüpft [7,8]. Das Vorgehen in der Studie scheint angemessen, da Transfusionen als unterstützende Maßnahme zur Therapie der Hämolyse bei PNH von der Leitlinie empfohlen werden [9]. Zudem entspricht das Vorgehen in der Studie im Wesentlichen den Kriterien, die in der aktuellen Querschnittsleitlinie zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten für Erythrozytenkonzentrate genannt werden [10]. Da sich die Angaben im Dossier auf einen Zeitraum von 12 Monaten vor Randomisierung beziehen, ist jedoch unklar, wie viele Patientinnen und Patienten kurz vor Studienbeginn eine Transfusion erhalten haben.

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 Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Transfusion mit Erythrozytenkonzentrat innerhalb von 12 Monaten vor Randomisierung (ja vs. nein). 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. Der Studienarm umfasst 1 Patient oder 1 Patientin unter 18 Jahren, weiterhin Patientinnen und Patienten mit Ravulizumab-Vorbehandlung, mit höher dosierter Eculizumab-Behandlung als von der Fachinformation vorgesehen, mit Single-Nucleotide-Polymorphismus in der Komplementkomponente 5 (C5-SNP) und schlecht kontrollierter Hämolyse unter Eculizumab sowie weitere Patientinnen und Patienten mit vorheriger Eculizumab-Therapie gemäß Fachinformation für ≥ 24 Wochen und $LDH \leq 1,5$ -mal ULN; letztere konnten nach dem Ende der Randomisierung in diese Kohorte eingeschlossen werden. 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 Behandlung der Patientinnen und Patienten in den beiden Studienarmen erfolgte nach dem in Tabelle 17 beschriebenen Schema. Die Dosierung von Crovalimab und Eculizumab entsprach weitestgehend den Vorgaben der jeweiligen Fachinformationen [7,8]. Anzumerken ist allerdings, dass im Crovalimab-Arm eine Möglichkeit zur gewichtsunabhängigen Dosisescalation sowie die Gabe zusätzlicher Einzeldosen als Rescue-Therapie bestand, die in der Fachinformation von Crovalimab so nicht vorgesehen sind. Im Eculizumab-Arm war hingegen keine Dosisanpassung erlaubt; laut der Fachinformation von Eculizumab besteht bei Anzeichen und Symptomen einer intravaskulären Hämolyse die Option, das Dosisintervall um 2 Tage zu verkürzen. Allerdings weisen die Angaben in den Studienunterlagen darauf hin, dass eine Dosiserhöhung oder Rescue-Therapie im Crovalimab-Arm nur in Einzelfällen stattgefunden hat. Für wie viele Patientinnen und Patienten eine Verkürzung des Dosisintervalls im Eculizumab-Arm möglicherweise angebracht gewesen wäre, ist aus dem Dossier nicht klar ersichtlich. Insgesamt 5 von 42 Patientinnen und Patienten (11,9 %) im Eculizumab-Arm hatten im Studienverlauf eine Durchbruchhämolyse. In den 2 Phase-III-

Studien zu Ravulizumab trat bei etwa der Hälfte aller Patientinnen und Patienten mit Durchbruchhämolyse unter Eculizumab-Behandlung zum Ende des Dosisintervalls eine erhöhte Konzentration an freiem C5 auf, die auf zu geringe Konzentrationen an Eculizumab und damit eine unzureichende C5-Inhibition durch Eculizumab zurückzuführen war [11]. Für wie viele der Patientinnen und Patienten mit Durchbruchhämolyse im Eculizumab-Arm eine Anpassung des Dosisintervalls daher tatsächlich eine Option gewesen wäre, ist unklar. Daher ergibt sich aus dem unterschiedlichen Vorgehen in den Studienarmen keine Konsequenz für die Nutzenbewertung von Crovalimab.

In der Studie COMMODORE 1 war ursprünglich der LDH-Wert zu Woche 25 als primärer Endpunkt geplant. Nach dem vorzeitigen Ende der Rekrutierung (siehe oben) 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 in der Studie COMMODORE 1

Gemäß der aktuellen PNH-Leitlinie gehören zur supportiven Therapie einer PNH neben einer Substitution von Erythrozytenkonzentraten u. a. die Gabe von Folsäure und Vitamin B12 (falls erforderlich) sowie die orale oder ggf. intravenöse Substitution von Eisen bei einem Mangel, die frühzeitige und konsequente antibiotische Therapie bakterieller Infektionen sowie eine längerfristige bzw. lebenslange Antikoagulation nach stattgefundenener Thrombose [9].

Das Studienprotokoll macht keine Einschränkungen hinsichtlich der supportiven Begleitmedikation. Im Gegenteil waren die Prüferärztinnen und Prüferärzte 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 (siehe I Anhang B).

Studienverlauf und Datenschnitte

Die Randomisierung für die Studie COMMODORE 1 wurde, wie oben bereits erwähnt, 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 COMMORDORE 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 in Modul 4 A 2 Datenschnitte sowie eine Auswertung für die FDA vor:

- Datenschnitt 16.11.2022: aufgrund des vorzeitigen Rekrutierungsstopps vorgezogener primärer Datenschnitt; ursprünglich war vorgesehen, den primären Datenschnitt durchzuführen, nachdem die letzte Patientin bzw. der letzte Patient die randomisierte Behandlungsphase abgeschlossen hatte
- Tag-120-Sicherheits-Update für die FDA vom 31.05.2023 [31]
- Datenschnitt 12.03.2024: nicht präspezifizierter Datenschnitt für Publikationszwecke

In Modul 4 A legt der pU Auswertungen zu allen Endpunkten vor, deren Zeitpunkt mit dem Tag-120-Sicherheits-Update für die FDA (31.05.2023) zusammenfällt. Diese Auswertung ist regelhafter Bestandteil des Zulassungsverfahrens im Bewertungsablauf der FDA. Der pU begründet seine Wahl damit, dass aufgrund des oben beschriebenen 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.

Patientencharakteristika in der Studie COMMODORE 1

Tabelle 18 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 18: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Crovalimab vs. Eculizumab (Fragestellung 2: klinisch stabil, nach mindestens 6 Monaten Behandlung mit einem C5-Inhibitor) (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Crovalimab N ^a = 44	Eculizumab N ^a = 42
COMMODORE 1		
Alter [Jahre], MW (SD)	45 (16)	50 (15)
Geschlecht [w / m], %	55 / 45	50 / 50
Abstammung, n (%)		
asiatisch	9 (21)	7 (17)
dunkelhäutig oder afroamerikanisch	2 (5)	1 (2)
kaukasisch	33 (75)	30 (71)
unbekannt	0 (0)	4 (10)
Zeit zwischen Diagnose und Studienbeginn [Jahre], Median [Min; Max]	6,6 [0,0; 26,8]	10,4 [0,8; 26,5]
Patientinnen und Patienten mit PNH-assoziierten Erkrankungen in der Vorgeschichte, n (%)		
Aplastische Anämie	15 (34)	15 (36)
Niereninsuffizienz	7 (16)	7 (17)
Patientinnen und Patienten mit einem schweren unerwünschten vaskulären Ereignis (MAVE) in der Vorgeschichte, n (%)	10 (23)	9 (21)
PNH-Klonggröße (%) zu Studienbeginn, MW (SD)		
PNH-Klonggröße (%) Erythrozyten	50,1 (30,9)	54,7 (32,8)
PNH-Klonggröße (%) Granulozyten	54,9 (28,5)	61,7 (29,7)
PNH-Klonggröße (%) Monozyten	80,8 (22,1)	86,6 (21,7)
LDH-Wert (x ULN) zu Studienbeginn, MW (SD)	1,1 (0,3)	1,0 (0,2)
Hämoglobinwert (g/L) zu Studienbeginn, MW (SD)	109,7 (20,0)	107,3 (17,7)
Patientinnen und Patienten mit Erhalt von Erythrozytenkonzentraten innerhalb von 12 Monaten vor Randomisierung, n (%) ^b	10 (23)	10 (24)
Anzahl verabreichter EK-Einheiten innerhalb von 12 Monaten vor Randomisierung, n (%)		
0	33 (76,7)	32 (76,2)
> 0 bis < 4	4 (9,3)	2 (4,8)
≥ 4 bis < 14	4 (9,3)	5 (11,9)
≥ 14	2 (4,7)	3 (7,1)
Anzahl verabreichter Erythrozytenkonzentrate innerhalb von 12 Monaten vor Randomisierung, Median [Min; Max]	0 [0,0; 14,0]	0 [0,0; 24,0]
Therapieabbruch (randomisierte Behandlungsphase), n (%) ^{c, d}	k. A.	k. A.
Studienabbruch (gesamte Studiendauer), n (%) ^e	2 (4,5)	1 (2,4)

Tabelle 18: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Crovalimab vs. Eculizumab (Fragestellung 2: klinisch stabil, nach mindestens 6 Monaten Behandlung mit einem C5-Inhibitor) (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Crovalimab N ^a = 44	Eculizumab N ^a = 42
<p>a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 Dosis der jeweiligen Behandlung erhalten haben und für die mindestens ein gültiger LDH-Wert durch das Zentrallabor vorlag, der nach der ersten i. v. Infusion im Rahmen der geplanten Behandlung erhoben wurde.</p> <p>b. Diskrepanz zur Angabe als Stratifizierungsfaktoren: Für den Stratifizierungsfaktor werden 12 vs. 10 Patientinnen und Patienten mit EK-Transfusionen angegeben.</p> <p>c. 2,2 % vs. 4,5 % der randomisierten Patientinnen und Patienten haben nie die Therapie begonnen.</p> <p>d. Keine Angabe für die Auswertung zum Zeitpunkt des Tag-120-Sicherheits-Updates (31.05.2023); zum Datenschnitt vom 16.11.2022 haben 0 vs. 2 (4,8 %) Patientinnen und Patienten die Behandlung vor Woche 24 abgebrochen. Bezogen auf die gesamte Studiendauer brachen bis zur Auswertung vom 31.05.2023 2 (4,5) vs. 5 (11,9) Patientinnen und Patienten die Therapie ab.</p> <p>e. Für die randomisierte Studienphase liegen im Dossier keine Angaben vor.</p> <p>EK: Erythrozytenkonzentrat; LDH: Laktatdehydrogenase; m: männlich; MAVE: schweres unerwünschtes vaskuläres Ereignis; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PNH: paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; ULN: obere Grenze des Normbereichs; w: weiblich</p>		

Die Patientencharakteristika in der Studie COMMODORE 1 waren zwischen den Studienarmen weitgehend vergleichbar. Die Patientinnen und Patienten waren im Mittel 48 Jahre alt und mehrheitlich (ca. 73 %) kaukasischer Abstammung.

Die Patientinnen und Patienten haben die PNH-Diagnose im Median vor 6,6 bzw. 10,4 Jahren erhalten, bei ca. 22 % ist seit der Diagnose bereits ein MAVE aufgetreten. Bei ca. 35 % wurde in der Vorgeschichte eine aplastische Anämie diagnostiziert. Da alle diese Patientinnen und Patienten jedoch vor Studieneinschluss mindestens 24 Wochen mit Eculizumab vorbehandelt waren, wird davon ausgegangen, dass eine Stammzelltransplantation zu Studienbeginn nicht angezeigt war und die behandlungsbedürftige PNH im Vordergrund steht. Diese Patientengruppe ist damit vom Anwendungsgebiet von Crovalimab umfasst.

Der mittlere LDH-Wert zu Studienbeginn lag in der Nähe der ULN. Der mittlere Hämoglobinwert lag bei ca. 108 g/L. Etwa 23 % der Patientinnen und Patienten hatten in den letzten 12 Monaten vor Studienbeginn mindestens eine Transfusion mit Erythrozytenkonzentrat erhalten, im Falle von ca. 5 % bzw. 7% im jeweiligen Studienarm 14 Erythrozytenkonzentrat-Einheiten oder mehr.

Für die Auswertungen zum Tag-120-Sicherheits-Update vom 31.05.2023 liegen keine Angaben dazu vor, wie viele Patientinnen und Patienten die Behandlung während der randomisierten Studienphase abgebrochen haben. Zum selben Auswertungszeitpunkt summieren sich die

Studienabbrüche für die gesamte Studiendauer auf 2 vs. 1 Patientinnen und Patienten (4,5 % vs. 2,4 %).

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 19 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 19: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Crovalimab vs. Eculizumab (Fragestellung 2: klinisch stabil, nach mindestens 6 Monaten Behandlung mit einem C5-Inhibitor)

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
COMMODORE 1	ja	ja	nein	nein	ja	nein ^a	hoch

a. Bereits früh im Studienverlauf auftretender hoher Anteil an Zensierungen aus potenziell informativen Gründen (siehe Kaplan-Meier-Kurven zur Gesamtmortalität, Abbildung 1). Die Gründe für diese Zensierungen sind nicht nachvollziehbar, da sie nicht auf Studienabbruch zurückzuführen sind (siehe Tabelle 18).

RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Das Verzerrungspotenzial wird in der Studie COMMODORE 1 endpunktübergreifend als hoch eingestuft. Aus den Kaplan-Meier-Kurven zur Gesamtmortalität wird deutlich, dass im Studienverlauf insgesamt 10 (20,7 %) vs. 15 (35,7 %) Patientinnen und Patienten zensiert werden, also unvollständig beobachtet wurden (siehe I Anhang C). Dies ist zum einen ein insgesamt hoher Anteil an Patientinnen und Patienten mit unvollständigen Beobachtungen, zum anderen werden bereits ab Woche 9 mehr Patientinnen und Patienten mit unvollständiger Beobachtung verzeichnet (2 vs. 3) als insgesamt die Studie abgebrochen haben (siehe Tabelle 18). Gründe für die im Endpunkt Gesamtüberleben auftretenden unvollständigen Beobachtungen sind im Dossier des pU nicht angegeben, und damit sind diese potenziell informativ.

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

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Angaben des pU zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse beziehen sich auf beide Fragestellungen. Sie werden in Abschnitt I 3.1.2 der vorliegenden Nutzenbewertung beschrieben.

I 4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

I 4.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
- Morbidität
 - Transfusionsvermeidung
 - MAVE
 - Fatigue, gemessen anhand des FACIT-Fatigue
 - Gesundheitszustand, gemessen anhand der EQ-5D VAS
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Nebenwirkungen
 - SUEs
 - schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)
 - Abbruch wegen UEs
 - Typ-III-Hypersensitivitätsreaktionen (PT Typ-III-Allergie, UEs)
 - Reaktionen an der Injektionsstelle
 - Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion
 - Infektionen (SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, UEs)
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 20 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 20: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Crovalimab vs. Eculizumab (Fragestellung 2: klinisch stabil, nach mindestens 6 Monaten Behandlung mit einem C5-Inhibitor)

Studie	Endpunkte													
	Gesamtmortalität ^a	Transfusionsvermeidung ^b	MAVE ^c	Fatigue (FACIT-Fatigue)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs	Schwere UEs ^d	Abbruch wegen UEs	Typ-III-Hypersensitivitätsreaktionen ^e	Reaktionen an der Injektionsstelle	Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion	Infektionen ^f	Weitere spezifische UEs
COMMODORE 1	j	j	j	j	j	n ^g	j	j	j	j	n ^g	n ^g	j	n ^h
<p>a. Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenen UEs. b. definiert als der Anteil der Patientinnen und Patienten, die von Studienbeginn bis Woche 25 keine Transfusion mit Erythrozytenkonzentrat erhalten haben und die gemäß der im Protokoll spezifizierten Richtlinien keine Transfusion benötigt haben. c. definiert als Auftreten eines der folgenden Ereignisse: Thrombophlebitis / tiefe Venenthrombose, Lungenembolie, Myokardinfarkt, transitorische ischämische Attacke (TIA), instabile Angina Pectoris, Nierenvenenthrombose, akuter peripherer Gefäßverschluss (pAVK), mesenteriale / viszerale Venenthrombose oder -infarkt, mesenteriale / viszerale arterielle Thrombose oder Infarkt, Lebervenen- / Pfortaderthrombose (Budd-Chiari-Syndrom), zerebraler Arterienverschluss / Schlaganfall, zerebraler Venenverschluss, Nierenthrombose, Gangrän (nicht traumatisch, nicht diabetisch), Amputation (nicht traumatisch, nicht diabetisch), dermale Thrombose, sonstige d. Schwere UEs sind operationalisiert als Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3. e. operationalisiert als UEs mit dem MedDRA-PT Typ-III-Allergie f. operationalisiert als UEs der MedDRA-SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen g. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt I 3.2.1 der vorliegenden Nutzenbewertung h. Es wurden keine weiteren spezifischen UEs basierend auf den in der relevanten Studie aufgetretenen unerwünschten Ereignissen identifiziert.</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue; Hb: Hämoglobin; j: ja; MAVE: schweres unerwünschtes vaskuläres Ereignis; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: nein; PNH: paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>														

Anmerkungen zu Endpunkten

Die in Abschnitt I 3.2.1 der vorliegenden Nutzenbewertung gemachten Anmerkungen zu den Endpunkten Transfusionsvermeidung, Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion, Reaktionen an der Injektionsstelle, Durchbruchhämolyse, gesundheitsbezogene

Lebensqualität (anhand von Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30) und PNH-bezogene Symptomatik (anhand der EORTC IL40) gelten analog auch für die Studie COMMODORE 1.

Operationalisierung der Endpunkte Fatigue und Gesundheitszustand

Für die Endpunkte Fatigue, erhoben anhand des FACIT-Fatigue, und Gesundheitszustand, erhoben anhand der EQ-5D-VAS, legt der pU für beide Studien Responderanalysen zur Verbesserung gegenüber Studienbeginn vor. Das Responsekriterium des pU für den FACIT-Fatigue beträgt 8 Punkte (Wertebereich der Skala 0 bis 52 Punkte) und für die EQ-5D VAS 15 Punkte (Wertebereich der Skala 0 bis 100 Punkte). Beide Responseschwellen entsprechen 15 % der jeweiligen Skalenspannweite und werden für die Nutzenbewertung herangezogen. Für Patientinnen und Patienten mit hoher Krankheitsaktivität, die in Fragestellung 1 der vorliegenden Nutzenbewertung betrachtet werden, ist die Operationalisierung als Verbesserung gegenüber Studienbeginn adäquat, da das Therapieziel hier eine Minderung der Symptome ist. In der vorliegenden Fragestellung 2 (klinisch stabil, nach mindestens 6 Monaten Eculizumab-Behandlung) ist das Therapieziel jedoch, die Erkrankung der Patienten weiterhin stabil zu halten oder eine Verbesserung zu erzielen. Bei einer Patientin oder einem Patienten, der dieses Therapieziel erreicht, zeigt sich demzufolge keine Verschlechterung. Im Hinblick auf das Therapieziel und die in der Studie COMMODORE 1 eingeschlossene Patientenpopulation wären daher Responderanalysen zur Verschlechterung gegenüber Studienbeginn sinnvoll, um Informationen darüber zu erhalten, wie viele Patientinnen und Patienten dieses Ziel nicht erreichen. Eine solche Operationalisierung liegt im Dossier des pU jedoch nicht vor. Die Verbesserung gegenüber Studienbeginn stellt allerdings auch in dieser Fragestellung eine relevante Operationalisierung dar und wird für die Nutzenbewertung herangezogen. Der pU legt außerdem in Anhang 4-G von Modul 4 A des Dossiers Mixed Effect Model Repeated Measures (MMRM)-Analysen vor. Diese Analysen, in denen alle Werte der Patientinnen und Patienten eingehen, zeigen im Studienverlauf nur geringfügige Änderungen für beide Studienarme und geben keinen Anhalt dafür, dass eine Auswertung zur „Verschlechterung“ zu abweichenden Ergebnissen führen würde (siehe ergänzende Darstellung in I Anhang D).

I 4.2.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 21 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 21: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Crovalimab vs. Eculizumab (Fragestellung 2: klinisch stabil, nach mindestens 6 Monaten Behandlung mit einem C5-Inhibitor)

Studie	Studienebene	Endpunkte													
		Gesamtmortalität ^a	Transfusionsvermeidung ^b	MAVE ^c	Fatigue (FACIT-Fatigue)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs	Schwere UEs ^d	Abbruch wegen UEs	Typ-III-Hypersensitivitätsreaktionen ^e	Reaktionen an der Injektionsstelle	Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion	Infektionen ^f	Weitere spezifische UEs
COMMODORE 1	H	H ^g	H ^{g, h}	H ^g	H ^{g, h, i}	H ^{g, h, i}	┐	H ^g	H ^g	H ^{g, k}	H ^{g, h}	┐	┐	H ^g	–

a. Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenen UEs.
 b. Definiert als der Anteil der Patientinnen und Patienten, die von Studienbeginn bis Woche 25 keine Transfusion mit Erythrozytenkonzentrat erhalten haben und die gemäß der im Protokoll spezifizierten Richtlinien keine Transfusion benötigt haben.
 c. definiert als Auftreten eines der folgenden Ereignisse: Thrombophlebitis / tiefe Venenthrombose, Lungenembolie, Myokardinfarkt, transitorische ischämische Attacke (TIA), instabile Angina Pectoris, Nierenvenenthrombose, akuter peripherer Gefäßverschluss (pAVK), mesenteriale / viszerale Venenthrombose oder -infarkt, mesenteriale / viszerale arterielle Thrombose oder Infarkt, Lebervenen- / Pfortaderthrombose (Budd-Chiari-Syndrom), zerebraler Arterienverschluss / Schlaganfall, zerebraler Venenverschluss, Nierenthrombose, Gangrän (nicht traumatisch, nicht diabetisch), Amputation (nicht traumatisch, nicht diabetisch), dermale Thrombose, sonstige
 d. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3.
 e. operationalisiert als UEs mit dem MedDRA-PT Typ-III-Allergie
 f. operationalisiert als UEs der MedDRA-SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen
 g. endpunktübergreifend hohes Verzerrungspotenzial
 h. fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung
 i. großer Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (> 5 Prozentpunkte) hinsichtlich des Anteils an Patientinnen und Patienten, die nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden
 j. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt I 3.2.1 der vorliegenden Nutzenbewertung
 k. fehlende Verblindung bei subjektiver Entscheidung zum Therapieabbruch

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue; H: hoch; Hb: Hämoglobin; MAVE: schweres unerwünschtes vaskuläres Ereignis; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PNH: paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

Das Verzerrungspotenzial wird für die Ergebnisse aller Endpunkte als hoch bewertet. Grund hierfür ist zum einen das endpunktübergreifend hohe Verzerrungspotenzial, das sich aus einem hohen Anteil von Zensierungen ergibt, die nicht durch Studienabbruch erklärbar sind (siehe Tabelle 19). 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.

I 4.2.3 Ergebnisse

Tabelle 22 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Crovalimab mit Eculizumab bei Patientinnen und Patienten mit PNH, die nach mindestens 6 Monaten Behandlung mit einem C5-Inhibitor klinisch stabil sind, zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Für die Nebenwirkungsendpunkte verwendet der pU trotz des geringen Stichprobenumfangs ein asymptotisches Testverfahren (Wald-Test), ein exaktes Testverfahren (CSZ-Test) führt hier jedoch zu valideren Ergebnissen und wird daher als adäquater angesehen [24]. Entsprechend wurden eigene Berechnungen durchgeführt.

Eine Auflistung der häufigen UEs, SUEs und Abbrüche wegen UEs befindet sich in I Anhang E.

Tabelle 22: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Crovalimab vs. Eculizumab (Fragestellung 2: klinisch stabil, nach mindestens 6 Monaten Behandlung mit einem C5-Inhibitor) (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Crovalimab		Eculizumab		Crovalimab vs. Eculizumab RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
COMMODORE 1					
Mortalität					
Gesamt mortalität ^a	44	0 (0)	42	0 (0)	–
Morbidität					
Transfusionsvermeidung ^b	44	35 (79,5)	42	34 (81,0)	0,98 [0,80; 1,21]; 0,913 ^c
MAVE ^d	44	0 (0)	42	1 (2,4)	0,32 [0,01; 7,61]; 0,363 ^c
Fatigue (FACIT-Fatigue – Verbesserung ^e)	38	6 (15,8)	32	1 (3,1)	5,05 [0,64; 39,81]; 0,094 ^c
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS – Verbesserung ^f)	38	8 (21,1)	32	5 (15,6)	1,35 [0,49; 3,71]; 0,629 ^c
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	keine geeigneten Daten ^g				
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)	44	34 (77,3)	42	28 (66,7)	–
SUEs	44	6 (13,6)	42	1 (2,4)	5,73 [0,72; 45,59]; 0,066 ^h
schwere UEs ⁱ	44	8 (18,2)	42	1 (2,4)	7,64 [0,998; 58,46]; 0,018 ^{h, j}
Abbruch wegen UEs	44	0 (0)	42	0 (0)	–
Typ-III-Hypersensitivitäts- reaktion ^k (Typ-III-Allergie [PT, UEs])	44	7 (15,9)	42	0 (0)	–; 0,007 ^h
Reaktionen an der Injektionsstelle ^m	keine geeigneten Daten ^g				
Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion ^m	keine geeigneten Daten ^g				
Infektionen ^{m, n} (Infektionen und parasitäre Erkrankungen [SOC, UEs])	44	18 (40,9)	42	15 (35,7)	1,15 [0,67; 1,96]; 0,709 ^h

Tabelle 22: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Crovalimab vs. Eculizumab (Fragestellung 2: klinisch stabil, nach mindestens 6 Monaten Behandlung mit einem C5-Inhibitor) (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Crovalimab		Eculizumab		Crovalimab vs. Eculizumab
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
<p>a. Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenen UEs. b. Definiert als der Anteil der Patientinnen und Patienten, die von Studienbeginn bis Woche 25 keine Transfusion mit Erythrozytenkonzentrat erhalten haben und die gemäß der im Protokoll spezifizierten Richtlinien keine Transfusion benötigt haben. c. eigene Berechnung von RR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test CSZ-Methode nach [24]); der pU legt p-Werte für das Effektmaß gewichtete Risikoreduktion vor, diese sind für die Nutzenbewertung nicht relevant d. Definiert als Auftreten eines der folgenden Ereignisse: Thrombophlebitis / tiefe Venenthrombose Lungenembolie, Myokardinfarkt, transitorische ischämische Attacke (TIA), instabile Angina Pectoris, Nierenvenenthrombose, akuter peripherer Gefäßverschluss, mesenteriale / viszerale Venenthrombose oder -infarkt, mesenteriale / viszerale arterielle Thrombose oder Infarkt, Lebervenen- / Pfortaderthrombose (Budd-Chiari-Syndrom), zerebraler Arterienverschluss / Schlaganfall, zerebraler Venenverschluss, Nierenarterienthrombose, Gangrän (nicht traumatisch, nicht diabetisch), Amputation (nicht traumatisch, nicht diabetisch), dermale Thrombose, sonstige e. Eine Zunahme des Scores um ≥ 8 Punkte zu Woche 25 im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 52). f. Eine Zunahme des Scores um ≥ 15 Punkte zu Woche 25 im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100). g. zur Begründung siehe Abschnitt I 3.2.1 der vorliegenden Dossierbewertung h. eigene Berechnungen, p-Wert unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [24]) i. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3 j. Diskrepanz zwischen p-Wert (exakt) und KI (asymptotisch) aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden. k. gemäß Studienprotokoll als UE von besonderem Interesse (AESI) prädefiniert l. keine Darstellung von Effektschätzung und KI, da nicht informativ m. In der Studie als „ausgewähltes UE“ (selected AE) dargestellt. n. darunter keine Fälle von Meningokokken-Meningitis</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue; Hb: Hämoglobin; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; MAVE: schweres unerwünschtes vaskuläres Ereignis; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PNH: paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: obere Grenze des Normbereichs; VAS: visuelle Analogskala</p>					

Auf Basis der verfügbaren Informationen können für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

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 (zur Begründung siehe Abschnitt I 3.2.1). 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.

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.

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.

I 4.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden folgende Subgruppenmerkmale betrachtet:

- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)

- Transfusionen mit Erythrozytenkonzentrat in den letzten 12 Monaten vor Randomisierung (ja vs. nein)

Die genannten Subgruppenmerkmale waren in der Studie COMMODORE 1 nicht präspezifiziert. Das Merkmal Transfusionen mit Erythrozytenkonzentrat in den letzten 12 Monaten vor Randomisierung war ein Stratifizierungsfaktor bei der Randomisierung.

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe mindestens 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p -Wert $< 0,05$) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Für die Endpunkte, für die geeignete Daten vorliegen, wurde gemäß der beschriebenen Methodik keine relevante Effektmodifikation identifiziert.

I 4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [25].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 4.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Kapitel I 4.2 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 23).

Tabelle 23: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Crovalimab vs. Eculizumab (Fragestellung 2: klinisch stabil, nach mindestens 6 Monaten Behandlung mit einem C5-Inhibitor) (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Crovalimab vs. Eculizumab Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Mortalität		
Gesamtmortalität	0 vs. 0 RR: – ^c	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Transfusionsvermeidung	79,5 vs. 81,0 RR: 0,98 [0,80; 1,21]; p = 0,913	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
MAVE	0 vs. 2,4 RR: 0,32 [0,01; 7,61]; p = 0,363	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Fatigue (FACIT-Fatigue – Verbesserung)	15,8 vs. 3,1 RR: 5,05 [0,64; 39,81]; p = 0,094	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS – Verbesserung)	21,1 vs. 15,6 RR: 1,35 [0,49; 3,71]; p = 0,629	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	keine geeigneten Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUEs	13,6 vs. 2,4 RR: 5,73 [0,72; 45,59]; p = 0,066	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere UEs	18,2 vs. 2,4 RR: 7,64 [0,998; 58,46]; RR: 0,13 [0,02; 1,002] ^d ; p = 0,018 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen höherer Schaden ^e , Ausmaß: gering ^f
Abbruch wegen UEs	0 vs. 0 RR: – ^c	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Typ-III- Hypersensitivitätsreaktion (UEs)	15,9 vs. 0 RR: – ^g p = 0,007	höherer / geringerer Schaden nicht belegt ^h
Reaktionen an der Injektionsstelle	keine geeigneten Daten	höherer / geringerer Schaden nicht belegt

Tabelle 23: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Crovalimab vs. Eculizumab (Fragestellung 2: klinisch stabil, nach mindestens 6 Monaten Behandlung mit einem C5-Inhibitor) (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Crovalimab vs. Eculizumab Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion	keine geeigneten Daten	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Infektionen (UEs)	40,9 vs. 35,7 RR: 1,15 [0,67; 1,96]; p = 0,709	höherer / geringerer Schaden nicht belegt

a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt
b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o).
c. Auf die Durchführung einer Effektschätzung (einschließlich Konfidenzintervall und p-Wert) wurde verzichtet, da keine Ereignisse aufgetreten sind.
d. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens
e. Für die Ableitung des Zusatznutzens ist das Ergebnis des statistischen Tests maßgeblich.
f. Diskrepanz zwischen KI und p-Wert aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden; das Ausmaß wird als gering eingestuft
g. Keine Darstellung von Effektschätzung und KI, da nicht informativ; für die Ableitung des Zusatznutzens ist das Ergebnis des statistischen Tests maßgeblich; das Ausmaß wird bei diesem nicht schwerwiegenden / schweren Endpunkt als nicht mehr als geringfügig eingestuft
h. Das Ausmaß des Effekts war bei diesem nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkt nicht mehr als geringfügig.

FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; MAVe: schweres unerwünschtes vaskuläres Ereignis; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

I 4.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 24 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 24: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Crovalimab im Vergleich zu Eculizumab (Fragestellung 2: klinisch stabil, nach mindestens 6 Monaten Behandlung mit einem C5-Inhibitor)

Positive Effekte	Negative Effekte
–	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ schwere UEs: Anhaltspunkt für einen größeren Schaden – Ausmaß: gering
Es liegen keine geeigneten Daten zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie zu den spezifischen UEs Reaktionen an der Injektionsstelle und Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion vor	
UE: unerwünschtes Ereignis	

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.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der keine separaten Angaben zum Zusatznutzen für die Population der Patientinnen und Patienten, die seit ≥ 6 Monaten einen C5-Inhibitor erhalten und klinisch stabil sind (Fragestellung 2 der vorliegenden Nutzenbewertung), macht und fragestellungsübergreifend keinen Zusatznutzen ableitet.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 25 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Crovalimab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 25: 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

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.

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.

f. Für Patientinnen und Patienten, die mit Ravulizumab vorbehandelt waren, liegen keine Daten aus randomisierten Studien vor.

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer

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

I 6 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. F. Hoffmann-La Roche. 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; study BO42162; Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2023.
3. Hoffmann-La Roche. To evaluate the efficacy of crovalimab compared to eculizumab based on the non-inferiority assessment of the following co-primary endpoints [online]. [Zugriff: 23.10.2024]. URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-506498-36-00>.
4. Hoffmann-La Roche. A Phase III Study Evaluating the Efficacy and Safety of Crovalimab Versus Eculizumab in Participants With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) Not Previously Treated With Complement Inhibitors. (COMMODORE 2) [online]. 2024 [Zugriff: 23.10.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04434092>.
5. F. Hoffman-La Roche. A Phase III, Randomized, Open-Label, Active-Controlled, Multicenter Study Evaluating The Efficacy And Safety Of Crovalimab Versus Eculizumab In Adult And Adolescent Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (Pnh) Not Previously Treated With Complement Inhibitors [online]. [Zugriff: 23.10.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004931-21.
6. Röth A, He G, Tong H et al. Phase 3 randomized COMMODORE 2 trial: Crovalimab versus eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria naive to complement inhibition. Am J Hematol 2024. <https://doi.org/10.1002/ajh.27412>.
7. Roche. Piasky 340 mg Injektions-/Infusionslösung [online]. 2024 [Zugriff: 22.10.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
8. Alexion. Soliris 300mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2023 [Zugriff: 22.10.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
9. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH); Leitlinie [online]. 2024 [Zugriff: 22.10.2024]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/paroxysmale-naechtliche-haemoglobinurie-pnh/@@guideline/html/index.html>.

10. Bundesärztekammer. Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten, Gesamtnovelle 2020 [online]. 2020 [Zugriff: 12.11.2024]. URL: [https://www.wbbaek.de/fileadmin/user_upload/old-files/downloads/pdf-Ordner/MuE/Querschnitts-Leitlinien BAEK zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten-Gesamtnovelle 2020.pdf](https://www.wbbaek.de/fileadmin/user_upload/old-files/downloads/pdf-Ordner/MuE/Querschnitts-Leitlinien_BAEK_zur_Therapie_mit_Blutkomponenten_und_Plasmaderivaten-Gesamtnovelle_2020.pdf).
11. Brodsky RA, Peffault de Latour R, Rottinghaus ST et al. Characterization of breakthrough hemolysis events observed in the phase 3 randomized studies of ravulizumab versus eculizumab in adults with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Haematologica* 2021; 106(1): 230-237. <https://doi.org/10.3324/haematol.2019.236877>.
12. Almeida AM, Bedrosian C, Cole A et al. Clinical benefit of eculizumab in patients with no transfusion history in the International Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria Registry. *Intern Med J* 2017; 47(9): 1026-1034. <https://doi.org/10.1111/imj.13523>.
13. Montan I, Löwe B, Cella D et al. General Population Norms for the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT)-Fatigue Scale. *Value Health* 2018; 21(11): 1313-1321. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2018.03.013>.
14. Paul Ehrlich-Institut. Hämovigilanzbericht [online]. 2021. URL: [https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/newsroom/pflichtberichte/haemovigilanzberichte/haemovigilanz-bericht-2021.pdf? blob=publicationFile&v=5](https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/newsroom/pflichtberichte/haemovigilanzberichte/haemovigilanz-bericht-2021.pdf?blob=publicationFile&v=5).
15. Gilliss BM, Looney MR, Gropper MA. Reducing noninfectious risks of blood transfusion. *Anesthesiology* 2011; 115(3): 635-649. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e31822a22d9>.
16. Müller MM, Geisen C, Zacharowski K et al. Transfusion of Packed Red Cells: Indications, Triggers and Adverse Events. *Dtsch Arztebl Int* 2015; 112(29-30): 507-517; quiz 518. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2015.0507>.
17. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Isatuximab (multiples Myelom, nach ≥ 1 Vortherapie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (frühe Nutzenbewertung); Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a21-60_isatuximab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
18. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ravulizumab (paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2019 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a19-59_ravulizumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
19. Weitz I, Meyers G, Lamy T et al. Cross-sectional validation study of patient-reported outcomes in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Intern Med J* 2013; 43(3): 298-307. <https://doi.org/10.1111/j.1445-5994.2012.02924.x>.

20. Groth M, Singer S, Niedeggen C et al. Development of a disease-specific quality of life questionnaire for patients with aplastic anemia and/or paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (QLQ-AA/PNH)-report on phases I and II. *Ann Hematol* 2017; 96(2): 171-181. <https://doi.org/10.1007/s00277-016-2867-8>.
21. Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K et al. EORTC QLQ-C30 scoring manual [online]. 2001 [Zugriff: 12.11.2024]. URL: <https://www.eortc.org/app/uploads/sites/2/2018/02/SCmanual.pdf>.
22. EORTC. Questionnaires [online]. 2024 [Zugriff: 02.12.2024]. URL: <https://qol.eortc.org/questionnaires/>.
23. European Organisation for Research and Treatment of Cancer. EORTC quality of life group item library user guidelines [online]. 2022 [Zugriff: 12.11.2024]. URL: <https://www.eortc.org/app/uploads/sites/2/2022/10/EORTC-Item-Library-User-Guidelines.pdf>.
24. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574. [https://doi.org/10.1016/0167-9473\(94\)90148-1](https://doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1).
25. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 02.09.2024]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.
26. F. Hoffmann-La Roche. 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; study BO42161; Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2023.
27. Hoffmann-La Roche. A Study Evaluating The Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy Of Crovalimab Versus Eculizumab In Participants With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) Currently Treated With Complement Inhibitors (COMMODORE 1) [online]. [Zugriff: 23.10.2024]. URL: <https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2023-506526-37-00?lang=en>.
28. Hoffmann-La Roche. A Study Evaluating The Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy Of Crovalimab Versus Eculizumab In Participants With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) Currently Treated With Complement Inhibitors (COMMODORE 1) [online]. 2024 [Zugriff: 23.10.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04432584>.

29. F. Hoffmann-La Roche. 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 [online]. [Zugriff: 23.10.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000597-26.

30. Scheinberg P, Clé DV, Kim JS et al. Phase 3 randomized COMMODORE 1 trial: Crovalimab versus eculizumab in complement inhibitor-experienced patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Am J Hematol 2024. <https://doi.org/10.1002/ajh.27413>.

31. Food and Drug Administration. Application Number: 761388Orig1s000; Integrated Review [online]. 2024 [Zugriff: 25.10.2024]. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2024/761388Orig1s000IntegratedR.pdf.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

1. *ClinicalTrials.gov*

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <https://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
crovalimab OR SKY59 OR RO7112689 [Other terms]

2. *EU Clinical Trials Register*

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
crovalimab* OR SKY-59 OR SKY59 OR (SKY-59) OR RO-7112689 OR RO7112689 OR (RO 7112689)

3. *Clinical Trials Information System (CTIS)*

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
(Crovalimab, SKY59, RO7112689) [Contain any of these terms] / Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria [Contain all of these terms]

I Anhang B Begleitmedikation in den eingeschlossenen Studien

Fragestellung 1: hohe Krankheitsaktivität

Tabelle 26: Begleitmedikation nach ATC-Klasse bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten in ≥ 1 Behandlungsarm – RCT, direkter Vergleich: Crovalimab vs. Eculizumab (Fragestellung 1: hohe Krankheitsaktivität) (mehreseitige Tabelle)

Studie Begleitmedikation ^a nach ATC Klasse ^b	Patientinnen und Patienten mit Begleitmedikation n (%)	
	Crovalimab N = 135	Eculizumab N = 69
COMMODORE 2		
Gesamt	113 (83,7)	60 (87,0)
Ophthalmika	60 (44,4)	40 (58,0)
Antibiotika zur systemischen Anwendung	39 (28,9)	29 (42,0)
Impfstoffe	46 (34,1)	16 (23,2)
Corticosteroide, dermatologische Zubereitungen	37 (27,4)	22 (31,9)
Corticosteroide zur systemischen Anwendung	36 (26,7)	21 (30,4)
Otologika	30 (22,2)	20 (29,0)
Antidiarrhoika und intestinale Antiphlogistika / Antiinfektiva	31 (23,0)	18 (26,1)
Analgetika	36 (26,7)	12 (17,4)
Stomatologika	28 (20,7)	18 (26,1)
Rhinologika	25 (18,5)	15 (21,7)
ophthalmologische und otologische Zubereitungen	24 (17,8)	16 (23,2)
Antihistaminika zur systemischen Anwendung	24 (17,8)	15 (21,7)
Antipruriginosa, inkl. Antihistaminika, Anästhetika etc.	22 (16,3)	16 (23,2)
Aknemittel	20 (14,8)	15 (21,7)
Antianämika ^{c, d, e}	21 (15,6)	12 (17,4)
Antibiotika und Chemotherapeutika zur dermatologischen Anwendung	18 (13,3)	13 (18,8)
Vasoprotektoren	19 (14,1)	12 (17,4)
Mittel bei Säure bedingten Erkrankungen	15 (11,1)	13 (18,8)
topische Mittel gegen Gelenk- und Muskelschmerzen ^c	16 (11,9)	11 (15,9)
Blutersatzmittel und Perfusionslösungen	13 (9,6)	13 (18,8)
Immunstimulanzien	13 (9,6)	10 (14,5)
andere Gynäkologika	14 (10,4)	9 (13,0)
Psycholeptika	12 (8,9)	11 (15,9)
alle übrigen therapeutischen Mittel ^{d, e}	15 (11,1)	7 (10,1)
Mineralstoffe	13 (9,6)	9 (13,0)

Tabelle 26: Begleitmedikation nach ATC-Klasse bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten in ≥ 1 Behandlungsarm – RCT, direkter Vergleich: Crovalimab vs. Eculizumab (Fragestellung 1: hohe Krankheitsaktivität) (mehreseitige Tabelle)

Studie Begleitmedikation ^a nach ATC Klasse ^b	Patientinnen und Patienten mit Begleitmedikation n (%)	
	Crovalimab N = 135	Eculizumab N = 69
andere Dermatika	13 (9,6)	9 (13,0)
Urologika	12 (8,9)	10 (14,5)
gynäkologische Antiinfektiva und Antiseptika	13 (9,6)	8 (11,6)
Antiemetika und Mittel gegen Übelkeit	9 (6,7)	11 (15,9)
Antiphlogistika und Antirheumatika	13 (9,6)	7 (10,1)
Gallen- und Lebertherapie	11 (8,1)	9 (13,0)
Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen	11 (8,1)	8 (11,6)
Hals- und Rachen therapeutika	11 (8,1)	8 (11,6)
Herztherapie	13 (9,6)	5 (7,2)
Husten- und Erkältungsmittel	10 (7,4)	8 (11,6)
homöopathische Zubereitungen ^e	11 (8,1)	7 (10,1)
Immunsuppressiva	12 (8,9)	6 (8,7)
andere Mittel für das alimentäre System und den Stoffwechsel	11 (8,1)	7 (10,1)
Diagnostika ^c	9 (6,7)	8 (11,6)
Antithrombotische Mittel	9 (6,7)	5 (7,2)
Antihämorrhagika	10 (7,4)	3 (4,3)
Vitamine	8 (5,9)	5 (7,2)
Diuretika	9 (6,7)	3 (4,3)
Mittel bei funktionellen gastrointestinalen Störungen	6 (4,4)	5 (7,2)
andere Mittel für das Nervensystem ^d	8 (5,9)	3 (4,3)
nicht spezifizierte pflanzliche und traditionelle Medizin	6 (4,4)	5 (7,2)
Mittel gegen Obstipation	4 (3,0)	4 (5,8)
Anästhetika	3 (2,2)	4 (5,8)
Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung	3 (2,2)	4 (5,8)
andere Mittel für den Respirationstrakt	1 (0,7)	4 (5,8)

a. Angaben beziehen sich auf die Begleitmedikation während der randomisierten Behandlungsphase; Sortierung ohne Anpassung aus Modul 4 A, Anhang 4-G übernommen
b. In der dargestellten Ebene 1 der ATC-Klassen treten Doppelzählungen einzelner Wirkstoffe auf.
c. Darunter Folsäure bei 8 (5,9 %) vs. 8 (11,6 %) Patientinnen und Patienten
d. Darunter Vitamin B12 bei 3 (2,2 %) vs. 0 Patientinnen und Patienten
e. darunter bei einzelnen Patientinnen und Patienten (jeweils bei ≤ 2 PuP je Studienarm) verschiedene Eisenpräparate wie Eisen, Eisen(III)hydroxid, Eisen(III)hydroxid-Polymaltose-Komplex, Eisen(II)succinat, Eisen(II)sulfat, Eisen(II)sulfat und Folsäure

ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Begleitmedikation in der ATC-Klasse; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten;
RCT: randomisierte kontrollierte Studie

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

Tabelle 27: Begleitmedikation nach ATC-Klasse bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten in ≥ 1 Behandlungsarm – RCT, direkter Vergleich: Crovalimab vs. Eculizumab (Fragestellung 2: klinisch stabil, nach mindestens 6 Monaten Behandlung mit einem C5-Inhibitor) (mehrseitige Tabelle)

Studie Begleitmedikation ^a nach ATC Klasse ^b	Patientinnen und Patienten mit Begleitmedikation n (%)	
	Crovalimab N = 44	Eculizumab N = 42
COMMODORE 1		
Gesamt	34 (77,3)	31 (73,8)
Impfstoffe	18 (40,9)	22 (52,4)
Ophthalmika	21 (47,7)	11 (26,2)
Analgetika	16 (36,4)	11 (26,2)
Antibiotika zur systemischen Anwendung	20 (45,5)	7 (16,7)
Stomatologika	15 (34,1)	11 (26,2)
topische Mittel gegen Gelenk- und Muskelschmerzen ^c	15 (34,1)	7 (16,7)
Otologika	15 (34,1)	6 (14,3)
Antiphlogistika und Antirheumatika	14 (31,8)	6 (14,3)
ophthalmologische und otologische Zubereitungen	13 (29,5)	4 (9,5)
Aknemittel	11 (25,0)	5 (11,9)
Corticosteroide, dermatologische Zubereitungen	11 (25,0)	5 (11,9)
Antibiotika und Chemotherapeutika zur dermatologischen Anwendung	10 (22,7)	4 (9,5)
Hals- und Rachentherapeutika	11 (25,0)	3 (7,1)
Vasoprotektoren	8 (18,2)	5 (11,9)
Corticosteroide zur systemischen Anwendung	7 (15,9)	5 (11,9)
gynäkologische Antiinfektiva und Antiseptika	8 (18,2)	4 (9,5)
Antianämika ^{c, d}	7 (15,9)	4 (9,5)
Antidiarrhoika und intestinale Antiphlogistika / Antiinfektiva	8 (18,2)	3 (7,1)
Antihistaminika zur systemischen Anwendung	6 (13,6)	5 (11,9)
Antipruriginosa, inkl. Antihistaminika, Anästhetika etc.	6 (13,6)	5 (11,9)
andere Dermatika	10 (22,7)	1 (2,4)
homöopathische Zubereitungen ^d	7 (15,9)	3 (7,1)
Rhinologika	8 (18,2)	2 (4,8)
alle übrigen therapeutischen Mittel ^d	6 (13,6)	3 (7,1)
Psycholeptika	7 (15,9)	2 (4,8)
Herztherapie	7 (15,9)	1 (2,4)

Tabelle 27: Begleitmedikation nach ATC-Klasse bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten in ≥ 1 Behandlungsarm – RCT, direkter Vergleich: Crovalimab vs. Eculizumab (Fragestellung 2: klinisch stabil, nach mindestens 6 Monaten Behandlung mit einem C5-Inhibitor) (mehrseitige Tabelle)

Studie Begleitmedikation ^a nach ATC Klasse ^b	Patientinnen und Patienten mit Begleitmedikation n (%)	
	Crovalimab N = 44	Eculizumab N = 42
andere Gynäkologika	6 (13,6)	2 (4,8)
Mittel bei Säure bedingten Erkrankungen	4 (9,1)	3 (7,1)
Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen	7 (15,9)	0 (0)
Zubereitungen zur Behandlung von Wunden und Geschwüren	5 (11,4)	2 (4,8)
Antiemetika und Mittel gegen Übelkeit	5 (11,4)	1 (2,4)
Mittel bei funktionellen gastrointestinalen Störungen	3 (6,8)	3 (7,1)
Mineralstoffe	5 (11,4)	1 (2,4)
Antithrombotische Mittel	1 (2,3)	4 (9,5)
Husten- und Erkältungsmittel	4 (9,1)	1 (2,4)
Diagnostika ^c	4 (9,1)	1 (2,4)
Diuretika	5 (11,4)	0 (0)
andere Mittel für das Nervensystem	4 (9,1)	1 (2,4)
Vitamine	5 (11,4)	0 (0)
Gallen- und Lebertherapie	3 (6,8)	1 (2,4)
Blutersatzmittel und Perfusionslösungen	4 (9,1)	0 (0)
Muskelrelaxanzien	3 (6,8)	1 (2,4)
nicht spezifizierte pflanzliche und traditionelle Medizin	3 (6,8)	1 (2,4)
alle übrigen nichttherapeutischen Mittel	3 (6,8)	0 (0)
Antihämorrhagika	3 (6,8)	0 (0)
Mittel gegen Protozoenerkrankungen	3 (6,8)	0 (0)
Mittel gegen Obstipation	3 (6,8)	0 (0)
Antidiabetika	3 (6,8)	0 (0)
Immunstimulanzien	3 (6,8)	0 (0)
medizinische Verbände	3 (6,8)	0 (0)
Psychoanaleptika	3 (6,8)	0 (0)

a. Angaben beziehen sich auf die Begleitmedikation während der randomisierten Behandlungsphase; Sortierung ohne Anpassung aus Modul 4 A, Anhang 4-G übernommen

b. In der dargestellten Ebene 1 der ATC-Klassen treten Doppelzählungen einzelner Wirkstoffe auf.

c. Darunter Folsäure bei 4 (9,1 %) vs. 1 (2,4 %) Patientinnen und Patienten

d. darunter bei einzelnen Patientinnen und Patienten Eisenpräparate wie Eisen (1 [2,3 %] vs. 1 [2,4 %]), und Eisencarboxymaltose (0 vs. 1 [2,4 %])

ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Begleitmedikation in der ATC-Klasse; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

I Anhang C Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben in der Studie COMMODORE 1 (Fragestellung 2: klinisch stabil, nach mindestens 6 Monaten Behandlung mit einem C5-Inhibitor)

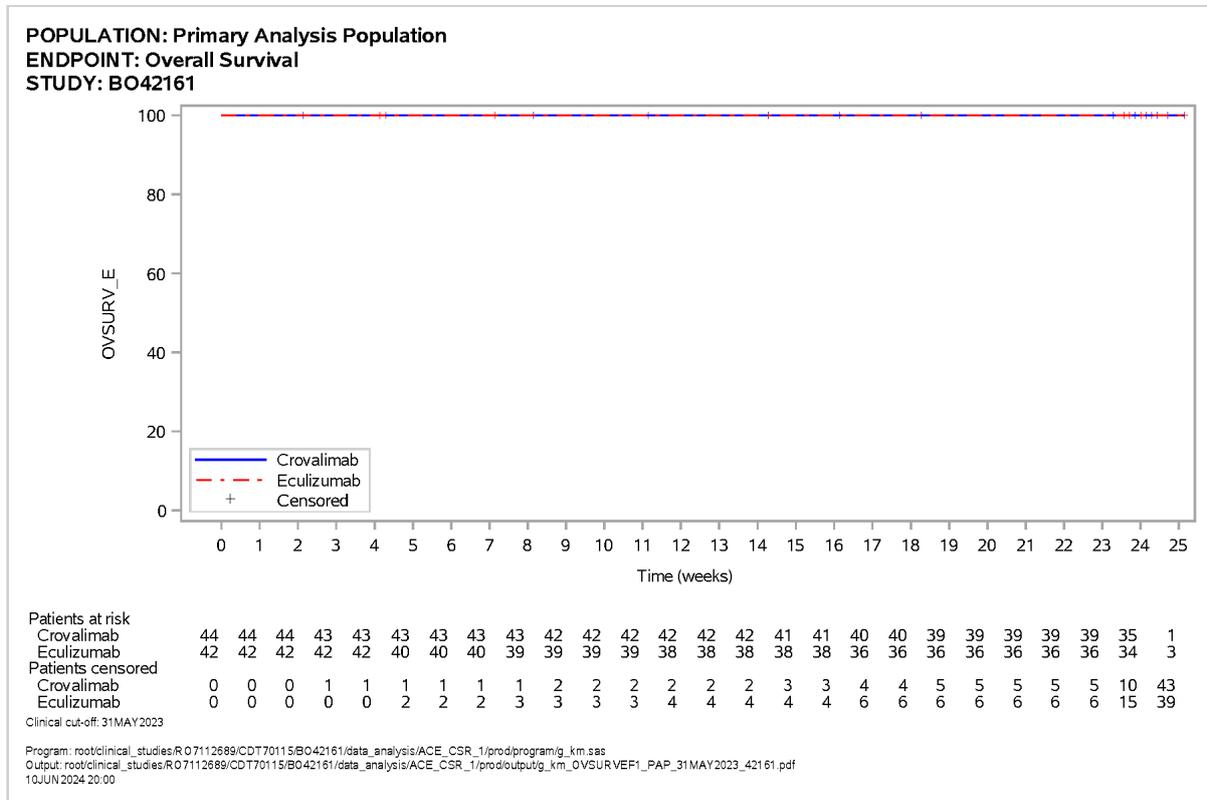


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben, Studie COMMODORE 1 (Fragestellung 2: klinisch stabil, nach mindestens 6 Monaten Behandlung mit einem C5-Inhibitor)

I Anhang D MMRM-Analysen für die Endpunkte FACIT-Fatigue und EQ-5D VAS in der Studie COMMODORE 1 (Fragestellung 2: klinisch stabil, nach mindestens 6 Monaten Behandlung mit einem C5-Inhibitor)

Tabelle 28: Ergebnisse (Morbidität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Crovalimab vs. Eculizumab (Fragestellung 2: klinisch stabil, nach mindestens 6 Monaten Behandlung mit einem C5-Inhibitor)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Crovalimab			Eculizumab			Crovalimab vs. Eculizumab
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 25 MW ^b (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 25 MW ^b (SE)	MWD [95 %-KI] ^b ; p-Wert ^c
COMMODORE 1							
Morbidität							
Fatigue (FACIT-Fatigue – MMRM) ^d	k. A.	39,00 (10,30)	1,07 (1,26)	k. A.	40,14 (8,46)	-2,32 (1,35)	3,39 [-0,21; 6,98]; 0,070
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS – MMRM) ^e	k. A.	72,75 (21,71)	3,79 (2,95)	k. A.	72,76 (18,26)	1,87 (3,14)	1,92 [-6,49 10,33]; 0,657
a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die bei der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte zu Studienbeginn basieren auf Daten von 44 vs. 42 Patientinnen und Patienten. b. wenn nicht anders angegeben, MMRM-Auswertung adjustiert bezüglich Visite, Wert zu Baseline und Interaktion zwischen Behandlung und Visite. Es ist unklar, ob der Effekt (MWD) den Unterschied in den Änderungen zu einem bestimmten Zeitpunkt (zu Woche 25) oder in den über den Studienverlauf gemittelten Änderungen darstellt. c. eigene Berechnung (t-Test) d. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik; positive Effekte (Intervention minus Vergleich) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Wertebereich der Skala: 0 bis 52 Punkte). e. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik; positive Effekte (Intervention minus Vergleich) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Wertebereich der Skala: 0 bis 100 Punkte). FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; VAS: visuelle Analogskala							

I Anhang E Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs, SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) Ereignisse für SOCs und PTs gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtraten schwere UEs (z. B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben. In der Studie COMMODORE 1 (Fragestellung 2 – klinisch stabil, nach mindestens 6 Monaten Behandlung mit einem C5-Inhibitor) sind keine Abbrüche wegen UEs aufgetreten. Daher entfällt die Tabelle zu Abbrüchen wegen UEs für diese Studie.

Fragestellung 1 – hohe Krankheitsaktivität

Tabelle 29: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Crovalimab vs. Eculizumab
(Fragestellung 1: hohe Krankheitsaktivität)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Crovalimab N = 135	Eculizumab N = 69
COMMODORE 2		
Gesamtrate UEs	105 (77,8)	55 (79,7)
Blood and lymphatic system disorders	13 (9,6)	7 (10,1)
Gastrointestinal disorders	26 (19,3)	12 (17,4)
Diarrhoea	10 (7,4)	0 (0)
General disorders and administration site conditions	26 (19,3)	10 (14,5)
Pyrexia	12 (8,9)	7 (10,1)
Infections and infestations	32 (23,7)	25 (36,2)
COVID-19	11 (8,1)	4 (5,8)
Upper respiratory tract infection	11 (8,1)	9 (13,0)
Injury, poisoning and procedural complications	29 (21,5)	11 (15,9)
Infusion related reaction	21 (15,6)	9 (13,0)
Investigations	23 (17,0)	11 (15,9)
Neutrophil count decreased	17 (12,6)	7 (10,1)
White blood cell count decreased	16 (11,9)	7 (10,1)
Metabolism and nutrition disorders	26 (19,3)	15 (21,7)
Hyperuricaemia	11 (8,1)	6 (8,7)
Hypocalcaemia	8 (5,9)	7 (10,1)
Hypokalaemia	15 (11,1)	9 (13,0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	12 (8,9)	4 (5,8)
Nervous system disorders	14 (10,4)	8 (11,6)
Headache	11 (8,1)	3 (4,3)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	13 (9,6)	5 (7,2)
Skin and subcutaneous tissue disorders	13 (9,6)	4 (5,8)
a. Ereignisse die im Interventionsarm bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten oder im Kontrollarm bei ≥ 10 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind		
b. MedDRA-Version 25.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A (Anhang 4-G) übernommen		
COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 30: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Crovalimab vs. Eculizumab (Fragestellung 1: hohe Krankheitsaktivität)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Crovalimab N = 135	Eculizumab N = 69
COMMODORE 2		
Gesamtrate SUEs	14 (10,4)	9 (13,0)
Infections and infestations	4 (3,0)	5 (7,2)
<p>a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind b. MedDRA-Version 25.1; SOC-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A (Anhang 4-G) übernommen</p> <p>MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 31: Häufige schwere UEs (CTCAE ≥ 3)^a – RCT, direkter Vergleich: Crovalimab vs. Eculizumab (Fragestellung 1: hohe Krankheitsaktivität)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Crovalimab N = 135	Eculizumab N = 69
COMMODORE 2		
Gesamtrate schwere UEs (CTCAE ≥ 3)	24 (17,8)	17 (24,6)
Blood and lymphatic system disorders	5 (3,7)	4 (5,8)
Investigations	9 (6,7)	6 (8,7)
Neutrophil count decreased	7 (5,2)	5 (7,2)
<p>a. Ereignisse die in mindestens 1 Studienarm bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind b. MedDRA-Version 25.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A (Anhang 4-G) übernommen</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 32: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Crovalimab vs. Eculizumab
 (Fragestellung 1: hohe Krankheitsaktivität)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Crovalimab N = 135	Eculizumab N = 69
COMMODORE 2		
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs	1 (0,7)	1 (1,4)
Blood and lymphatic system disorders	1 (0,7)	0 (0)
Thrombocytopenia	1 (0,7)	0 (0)
Nervous system disorders	0 (0)	1 (1,4)
Ischaemic stroke	0 (0)	1 (1,4)
a. MedDRA-Version 25.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A (Anhang 4-G) übernommen		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

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

Tabelle 33: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Crovalimab vs. Eculizumab
(Fragestellung 2: klinisch stabil, nach mindestens 6 Monaten Behandlung mit einem C5-Inhibitor)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Crovalimab N = 44	Eculizumab N = 42
SOC^b		
PT^b		
COMMODORE 1		
Gesamtrate UEs	34 (77,3)	28 (66,7)
Gastrointestinal disorders	8 (18,2)	5 (11,9)
General disorders and administration site conditions	12 (27,3)	8 (19,0)
Pyrexia	7 (15,9)	1 (2,4)
Hepatobiliary disorders	5 (11,4)	0 (0)
Immune system disorders	10 (22,7)	1 (2,4)
Type III immune complex mediated reaction	7 (15,9)	0 (0)
Infections and infestations	18 (40,9)	15 (35,7)
COVID-19	6 (13,6)	7 (16,7)
Injury, poisoning and procedural complications	11 (25,0)	3 (7,1)
Infusion related reaction	6 (13,6)	0 (0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	7 (15,9)	5 (11,9)
Nervous system disorders	5 (11,4)	3 (7,1)
Headache	5 (11,4)	1 (2,4)
Skin and subcutaneous tissue disorders	8 (18,2)	1 (2,4)
<p>a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei $\geq 10\%$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind b. MedDRA-Version 25.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A (Anhang 4-G) übernommen</p> <p>COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 34: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Crovalimab vs. Eculizumab (Fragestellung 2: klinisch stabil, nach mindestens 6 Monaten Behandlung mit einem C5-Inhibitor)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Crovalimab N = 44	Eculizumab N = 42
SOC^b		
COMMODORE 1		
Gesamtrate SUEs	6 (13,6)	1 (2,4)
Infections and infestations	3 (6,8)	1 (2,4)
<p>a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind b. MedDRA-Version 25.1; SOC-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A (Anhang 4-G) übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 35: Häufige schwere UEs (CTCAE ≥ 3)^a – RCT, direkter Vergleich: Crovalimab vs. Eculizumab (Fragestellung 2: klinisch stabil, nach mindestens 6 Monaten Behandlung mit einem C5-Inhibitor)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Crovalimab N = 44	Eculizumab N = 42
SOC^b		
COMMODORE 1		
Gesamtrate schwere UEs (CTCAE ≥ 3)	8 (18,2)	1 (2,4)
Blood and lymphatic system disorders	3 (6,8)	0 (0)
<p>a. Ereignisse die in mindestens 1 Studienarm bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind b. MedDRA-Version 25.1; SOC-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A (Anhang 4-G) übernommen CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

I Anhang F Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

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

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

Dauer der Behandlung

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

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

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

Nierenfunktionsstörung

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

Leberfunktionsstörung

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

Kinder und Jugendliche

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Schwerwiegende Meningokokken-Infektion

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

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

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

Andere systemische Infektionen

Wenn lokale Richtlinien Impfungen zur Prävention von Infektionen mit Streptococcus pneumoniae und Haemophilus influenzae Typ b (Hib) vorschreiben, müssen diese mindestens 2 Wochen vor der ersten Gabe von Crovalimab erfolgen. Wenn bei einem ungeimpften Patienten eine sofortige Behandlung mit Crovalimab indiziert ist, ist die erforderliche Impfung so schnell wie möglich zu verabreichen, und der Patient sollte prophylaktisch Antibiotika erhalten, und zwar ab dem Zeitpunkt, zu dem die Behandlung mit Crovalimab beginnt, bis 2 Wochen nach der Impfung oder gemäß dem lokalen Behandlungsstandard, je nachdem, welcher Zeitraum länger ist.

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

Typ-III-Immunkomplex-Reaktionen

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

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

Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion und injektionsbedingte Reaktionen

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

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

Schwerwiegende Hämolyse nach Absetzen der Behandlung bei PNH-Patienten

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

Immunogenität mit daraus resultierendem Verlust der Exposition und Wirksamkeit

Patienten können Anti-Wirkstoff-Antikörper (Antidrug antibodies, ADA) entwickeln, die die Crovalimab-Exposition beeinträchtigen können, was in der Folge zu einem Verlust der

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

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

Stillzeit

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

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

Fertilität

Es liegen keine klinischen Daten zur Wirkung von Crovalimab auf die Fertilität beim Menschen vor. Tierexperimentelle Daten aus Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe

zeigten keine Auswirkungen auf die männlichen oder weiblichen Fortpflanzungsorgane (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Ungeöffnete Durchstechflasche

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

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

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

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

Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis.....	II.3
II Abbildungsverzeichnis.....	II.4
II Abkürzungsverzeichnis.....	II.5
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	II.6
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.6
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.7
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.7
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.7
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.10
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.13
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.13
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	II.14
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3A, Abschnitt 3.3)	II.15
II 2.1 Behandlungsdauer	II.15
II 2.2 Verbrauch.....	II.16
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	II.16
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.16
II 2.5 Jahrestherapiekosten.....	II.17
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.18
II 2.7 Versorgungsanteile	II.22
II 3 Literatur.....	II.23

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.14
Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.18

II **Abbildungsverzeichnis**

Seite

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in
der GKV-Zielpopulation II.8

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
C5	Komplementkomponente 5
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HDA	High Disease Activity (hohe Krankheitsaktivität)
InGef	Institut für angewandte Gesundheitsforschung
PNH	paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie
pU	pharmazeutischer Unternehmer

II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH) stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Gemäß der Fachinformation wird Crovalimab angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen und pädiatrischen Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit einem Gewicht von mindestens 40 kg mit PNH, und zwar bei denjenigen mit Hämolyse mit klinischen Symptomen, die auf eine hohe Krankheitsaktivität (High Disease Activity [HDA]) hinweisen und bei denjenigen, die nach mindestens 6 Monaten Behandlung mit einem Inhibitor der Komplementkomponente 5 (C5) klinisch stabil sind [1]. Davon abweichend charakterisiert der pU die Zielpopulation als Patientinnen und Patienten, die aufgrund ihrer symptomatischen PNH erstmalig auf einen C5-Inhibitor eingestellt werden oder die klinisch stabil sind, nachdem sie bereits mindestens 6 Monate einen C5-Inhibitor erhalten haben. Dieses Vorgehen wird in Abschnitt II 1.3.2 kommentiert.

Die Zielpopulation unterteilt sich aufgrund der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie in:

- erwachsene und pädiatrische Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von ≥ 40 kg mit PNH mit einer HDA, gekennzeichnet durch klinische Symptome einer Hämolyse (Fragestellung 1)
- 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 (Fragestellung 2)

Gemäß Angaben des G-BA 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.

II 1.2 Therapeutischer Bedarf

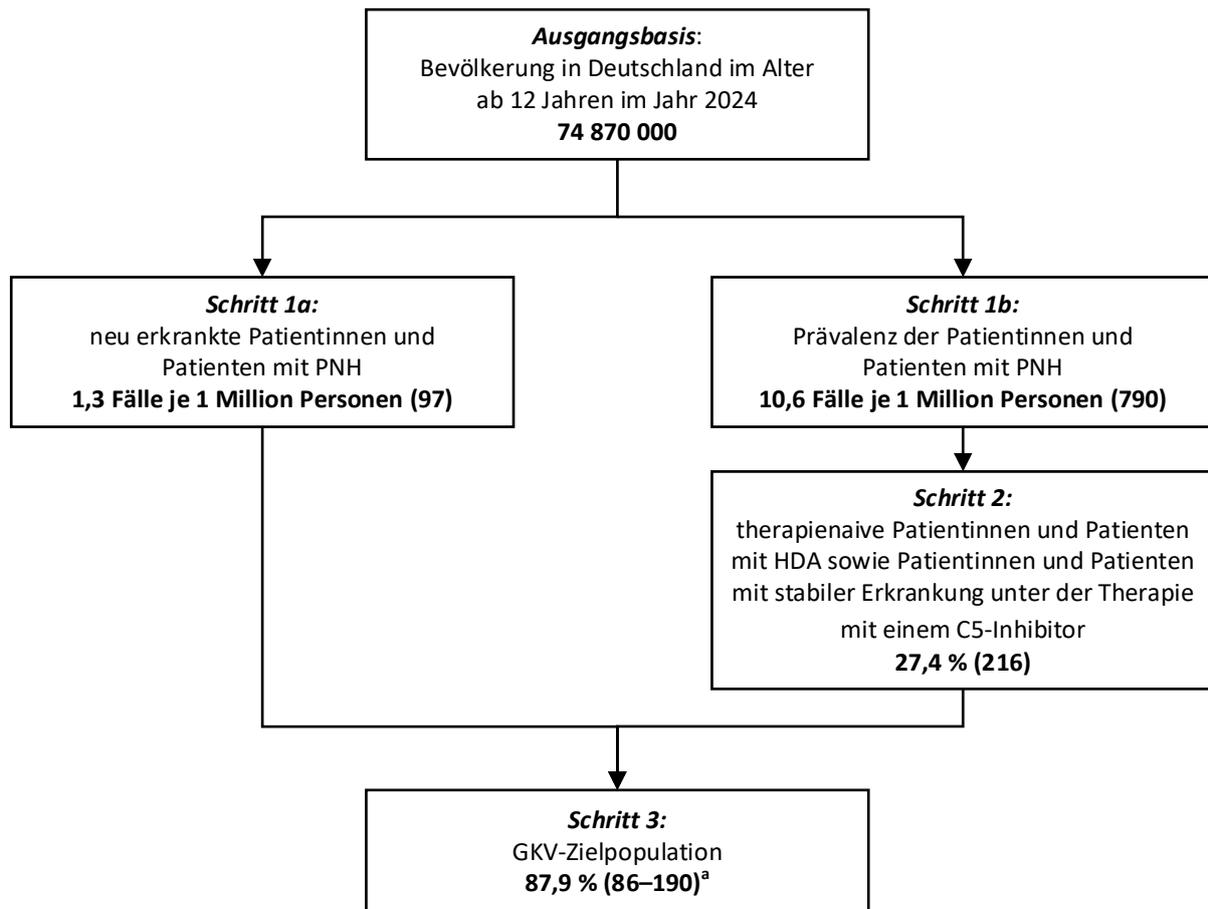
Der pU beschreibt, dass es wegen der lebensbedrohlichen Komplikationen der PNH wichtig sei, dass Patientinnen und Patienten mit hämolytischer PNH schnellstmöglich eine wirksame Therapie erhalten. Dem pU zufolge besteht aufgrund der intravenösen Verabreichung der bislang verfügbaren Therapieoptionen und der damit einhergehenden Einschränkung des alltäglichen Lebens der Patientinnen und Patienten durch bspw. regelmäßige Arztbesuche ein hoher Bedarf an Therapiemöglichkeiten, die sowohl seltener als auch patientenfreundlicher und flexibler anzuwenden sind.

II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Abbildung 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.

Im Rahmen seiner Herleitung macht der pU keine Angaben zu den nach den vorliegenden Fragestellungen differenzierten Anzahlen der Patientinnen und Patienten.



Angabe der Anzahl an Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern

a. Die Untergrenze der Zielpopulation ergibt sich auf Grundlage von Schritt 1a und die Obergrenze auf Grundlage der Schritte 1b und 2.

C5: Komplementkomponente 5; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HDA: hohe Krankheitsaktivität; PNH: paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Ausgangsbasis: Bevölkerung in Deutschland im Alter ab 12 Jahren im Jahr 2024

Der pU stützt sich als Ausgangsbasis auf die Angaben zum Bevölkerungsstand der 15. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes für das Jahr 2024 (Variante 2, G2-L2-W2 – moderate Entwicklung der Geburtenhäufigkeit, Lebenserwartung und Wanderung). Demnach beträgt die Bevölkerung in Deutschland im Alter ab 12 Jahren 74 870 000 Personen [2].

Die Herleitung der Zielpopulation in den nachfolgenden Schritten basiert für die Untergrenze (Schritt 1a) auf einem Inzidenz- und für die Obergrenze (Schritte 1b und 2) auf einem Prävalenzansatz. Für die neu erkrankten Patientinnen und Patienten nimmt der pU dabei an, dass sie zum Zeitpunkt der Erstdiagnose unbehandelt sind und eine HDA aufweisen, deren

Krankheitsverlauf jedoch noch im selben Jahr unter Therapie mit einem C5-Inhibitor stabilisiert werden kann. Daher nimmt er bei der Untergrenze keine weitere Eingrenzung der Patientinnen und Patienten vor. Für die Obergrenze hingegen berücksichtigt er den Anteil der therapienaiven Patientinnen und Patienten mit einer HDA sowie Patientinnen und Patienten unter der Therapie mit einem C5-Inhibitor und stabiler Erkrankung, da eine reine prävalenzbasierte Herleitung nach Auffassung des pU die Zielpopulation überschätzen würde.

Schritt 1a: neu erkrankte Patientinnen und Patienten mit PNH

Für die Berechnung der Anzahl neu erkrankter Patientinnen und Patienten mit PNH verweist der pU auf Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie aus dem Jahr 2023 sowie auf Angaben von Orphanet [3,4].

Diesen Quellen lässt sich eine Inzidenz von ca. 1,3 Fällen pro 1 Millionen Personen entnehmen [3,4]. Übertragen auf die Ausgangsbasis berechnet der pU eine Anzahl von 97 neu erkrankten Patientinnen und Patienten mit PNH.

Schritt 1b: Prävalenz der Patientinnen und Patienten mit PNH

Zur Bestimmung der PNH-Prävalenz greift der pU auf eine Studie von Rich et al. [5] zurück, in welcher u. a. die Prävalenzen für die PNH auf Basis von Daten des dänischen nationalen Patientenregisters im Zeitraum der Jahre 2006 bis 2021 geschätzt wurden. Patientinnen und Patienten wurden über das Vorliegen von 1 stationären Diagnose D59.5 [PNH (Marchiafava-Micheli)] gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision innerhalb dieses Zeitraums identifiziert. Für das Jahr 2021 wurde eine jährliche Punktprävalenz von 62 Patientinnen und Patienten mit PNH ausgewiesen. Umgerechnet auf die Gesamtbevölkerung Dänemarks im Jahr 2021 (n = 5 873 420) [5] ergibt dies eine Prävalenz von ca. 10,6 Fällen pro 1 Millionen Personen. Durch Multiplikation dieser Prävalenzrate mit der Ausgangsbasis ermittelt der pU eine Anzahl von 790 Patientinnen und Patienten mit PNH.

Schritt 2: therapienaive Patientinnen und Patienten mit HDA sowie Patientinnen und Patienten mit stabiler Erkrankung unter der Therapie mit einem C5-Inhibitor

Für den Anteil der therapienaiven Patientinnen und Patienten mit einer HDA sowie derjenigen mit stabiler Erkrankung unter einer C5-Inhibitortherapie verweist der pU auf eine Analyse des internationalen PNH-Registers von Höchsmann et al. [6]. Das PNH-Register ist eine prospektive, multinationale Beobachtungsstudie und umfasst Patientinnen und Patienten jeden Alters mit einer klinischen PNH-Diagnose. In die Analyse von Höchsmann et al. wurden zum Stand des 01.05.2017 insgesamt 3008 Patientinnen und Patienten eingeschlossen mit Daten zu ihrem Behandlungsstatus mit Eculizumab (mit Eculizumab behandelt: ja oder nein) und zu ihrer Krankheitsaktivität (Vorliegen oder Nichtvorliegen einer HDA) [6]. Von diesen lag bei 651 unbehandelten Patientinnen und Patienten eine HDA vor (ca. 21,6 % von 3008) und

bei 173 vorbehandelten Patientinnen und Patienten lag keine HDA vor (ca. 5,8 % von 3008). Eine HDA der PNH wurde in der Analyse definiert als Nachweis einer erhöhten Hämolyse (Laktatdehydrogenase $\geq 1,5$ -fach der Obergrenze des Normalbereichs) sowie dem Vorliegen eines oder mehrerer der folgenden PNH-bezogenen, klinischen Symptome:

- ein schwerwiegendes unerwünschtes vaskuläres Ereignis (schweres unerwünschtes vaskuläres Ereignis, einschließlich thrombotischer Ereignisse),
- Anämie (Hämoglobin < 100 g/l) oder
- durch einen Arzt bestätigte Bauchschmerzen, Dyspnoe, Dysphagie, erektile Dysfunktion, Fatigue und / oder Hämoglobinurie in der Vorgeschichte.

Durch Addition der errechneten Anteilswerte (21,6 % und 5,8 %) ermittelt der pU einen Anteilswert von 27,4 %, welchen er auf Schritt 1b überträgt. Dadurch schätzt er eine Anzahl von 216 therapienaiven Patientinnen und Patienten mit einer HDA sowie der Patientinnen und Patienten mit stabiler Erkrankung unter einer C5-Inhibitortherapie.

Schritt 3: GKV-Zielpopulation

Ausgehend von einem erwarteten GKV-Anteil von 87,9 % [7,8] berechnet der pU eine Anzahl von 86 bis 190 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch überwiegend nachvollziehbar. Der pU macht keine Angaben zu Patientenzahlen getrennt nach den 2 Fragestellungen. Insgesamt sind die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten unterschätzt. Die maßgeblichen Gründe für diese Bewertung werden im Folgenden dargestellt.

Zu Schritt 1a: neu erkrankte Patientinnen und Patienten mit PNH

Es ist darauf hinzuweisen, dass in den vom pU zitierten Quellen [3,4] für die Inzidenz kein Verweis auf die zugrunde liegende Literatur zu entnehmen ist. Dies führt zu Unsicherheit.

Darüber hinaus sind gemäß der Fachinformation [1] Patientinnen und Patienten mit Hämolyse mit klinischen Symptomen, die auf eine HDA hinweisen (Fragestellung 1) und Patientinnen und Patienten, die nach mindestens 6 Monaten Behandlung mit einem C5-Inhibitor klinisch stabil sind (Fragestellung 2), vom Anwendungsgebiet umfasst. Der pU nimmt bezüglich dieser Patientenmerkmale keine Eingrenzung in diesem Schritt vor. Daraus resultiert weitere Unsicherheit.

Der pU berücksichtigt in diesem Schritt die gesamte von ihm geschätzte Inzidenz der PNH. Er beschreibt, dass dieses Vorgehen eine leichte Überschätzung bedingt, weil nicht alle

Patientinnen und Patienten bei Diagnosestellung unmittelbar eine Therapie beginnen müssen. Gemäß der Fachinformation [1] kommen neu diagnostizierte Patientinnen und Patienten für eine Behandlung mit Crovalimab infrage, wenn sie von einer Hämolyse mit klinischen Symptomen, die auf eine HDA hinweisen, betroffen sind.

Ein unterschätzender Aspekt ist hingegen, dass durch das Vorgehen des pU nur neu erkrankte Patientinnen und Patienten innerhalb 1 Jahres zu betrachten, diejenigen aus früheren Diagnosejahren unberücksichtigt bleiben.

Zu Schritt 1b: Prävalenz der Patientinnen und Patienten mit PNH

In der vom pU für die Prävalenz herangezogenen Untersuchung [5] wurden PNH-Patientinnen und Patienten ausschließlich über das Vorliegen einer stationären Diagnose identifiziert. Dadurch bleiben Patientinnen und Patienten mit einer ambulanten Diagnose unberücksichtigt, sodass die Anzahl der prävalenten Patientinnen und Patienten mit PNH auch höher liegen kann.

Dadurch bleiben – im Vergleich zu GKV-Routinedatenanalysen basierend auf der Forschungsdatenbank des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung (InGef) aus früheren Verfahren [9,10] – z. B. Patientinnen und Patienten mit ausschließlich ambulanten Diagnosen unberücksichtigt. In den InGef-Analysen wurden bereits deutlich höhere Prävalenzen ermittelt als vom pU angesetzt (zuletzt in Höhe von bis zu 28,1 Fälle pro 1 Mio. Personen; bezogen auf erwachsene gesetzlich Versicherte) [10].

Zu Schritt 2: therapienaive Patientinnen und Patienten mit einer HDA sowie Patientinnen und Patienten mit stabiler Erkrankung unter der Therapie mit einem C5-Inhibitor

Der pU berücksichtigt in diesem Schritt ausschließlich therapienaive Patientinnen und Patienten mit einer HDA sowie vorbehandelte Patientinnen und Patienten ohne HDA basierend auf der Analyse Höchsmann et al. [6]. Gemäß der Fachinformation [1] ist jedoch keine Einschränkung auf therapienaive Patientinnen und Patienten vorzunehmen. Durch das Vorgehen des pU bleiben vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit einer HDA, die innerhalb der Population der Fragestellung 1 relevant sind, unberücksichtigt.

Des Weiteren ist unklar, inwiefern der vom pU veranschlagte Anteil der vorbehandelten Patientinnen und Patienten ohne HDA (ca. 5,8 % [6]) diejenigen repräsentiert, die klinisch stabil sind, nachdem sie mindestens während der vergangenen 6 Monate mit Eculizumab behandelt wurden.

Zudem wurde in der Publikation von Höchsmann et al. [6] das Vorliegen einer HDA zur Baseline analysiert. Dabei wurde bei Eculizumab-naiven Patientinnen und Patienten die Baseline als Zeitpunkt des Registereinschlusses operationalisiert und bei mit Eculizumab Behandelten der Behandlungsbeginn. Daher ist aufgrund der unterschiedlichen Betrachtungszeitpunkte unklar,

ob auf dieser Ausgangsbasis basierende Anteile auf die Zielpopulation im Jahr 2024 übertragbar sind.

Darüber hinaus ist darauf hinzuweisen, dass in der Analyse des PNH-Registers [6] nur mit Eculizumab behandelte Patientinnen und Patienten berücksichtigt wurden. Seit dem Jahr 2019 ist mit Ravulizumab [11] jedoch ein weiterer C5-Inhibitor zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit PNH zugelassen.

Einordnung im Vergleich zu bisherigen Verfahren

Es liegt kein bisheriges Verfahren vor, in dem die gleiche Altersgruppe betrachtet wurde (Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht) wie in der vorliegenden Bewertung. Jedoch wurden in den beiden Verfahren zu Ravulizumab, die in den Jahren 2019 (Erwachsene) [12] bzw. 2021 (pädiatrische Patientinnen und Patienten ab 10 kg) [13] begannen, vergleichbare Populationen wie in der vorliegenden Bewertung mit nur anderen Alters- bzw. Gewichtsgrenzen betrachtet. Auch hinsichtlich der Einteilung der Patientinnen und Patienten nach Fragestellungen sind die beiden genannten früheren Verfahren mit der vorliegenden Bewertung vergleichbar, auch wenn bei den Patientinnen und Patienten, die klinisch stabil sind (jeweils Fragestellung 2) ausschließlich auf eine 6-monatige Vorbehandlung mit Eculizumab – dem bis dahin einzig verfügbaren C5-Inhibitor – Bezug genommen wurde.

In den beiden bisherigen Verfahren wurden in Summe deutlich höhere Patientenzahlen berechnet als vom pU im Dossier angegeben. Über die beiden Verfahren und die Altersgrenzen hinweg (also für pädiatrische Patientinnen und Patienten ab 10 kg und Erwachsene zusammen) wurden in den Beschlüssen ca. 210 bis 595 Patientinnen und Patienten mit einer HDA, gekennzeichnet durch klinische Symptome einer Hämolyse sowie ca. 50 bis 154 Patientinnen und Patienten, die klinisch stabil sind, nachdem sie mindestens 6 Monate mit Eculizumab behandelt wurden, ausgewiesen. Dies ergibt eine in Summe eine Patientenzahl von ca. 260 bis 749 Patientinnen und Patienten im Vergleich zur Angabe vom pU (86 bis 190 Patientinnen und Patienten).

Trotz der unterschiedlichen Altersgrenzen und bestehender Unsicherheiten [12,13] werden die Angaben aus den früheren Verfahren als eine bessere Annäherung an die GKV-Zielpopulation betrachtet als die Schätzung des pU aus dem Dossier. Dies ist insbesondere darauf zurückzuführen, dass in den früheren Verfahren jeweils im Rahmen der Fragestellung 1 Patientinnen und Patienten mit HDA unabhängig vom Vorbehandlungsstatus Berücksichtigung fanden, während der pU im vorliegenden Dossier ausschließlich neu erkrankte Patientinnen und Patienten (Untergrenze) bzw. therapie-naive Patientinnen und Patienten mit einer HDA und vorbehandelte Patientinnen und Patienten ohne HDA (Obergrenze) berücksichtigt. Darüber hinaus führen die Berechnungen aus den früheren Verfahren auf Basis

von deutschen Registerdaten und Prävalenzschätzungen aus Teilen Großbritanniens bzw. Dänemark zu höheren Anzahlen der Patientinnen und Patienten mit PNH als die vom pU vorgelegten inzidenz- und prävalenzbasierten Angaben.

Zwar könnten sich Veränderungen der Patientenzahlen durch die zusätzliche Berücksichtigung von Ravulizumab innerhalb der Fragestellung 2 ergeben. Dem ist jedoch entgegenzuhalten, dass auch in der vom pU herangezogenen Analyse von Höchsmann et al. [6] ausschließlich die C5-Inhibition mit Eculizumab untersucht wurde.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung für Fragestellung 1 keine Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden für diese Fragestellung keine Patientenzahlen für Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

In der Nutzenbewertung wurden für Fragestellung 2 jedoch Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Dadurch werden die Patientinnen und Patienten der Zielpopulation für diese Fragestellung in die folgenden Teilpopulationen unterteilt:

- Erwachsene
- Pädiatrische Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren

Im Dossier liegen keine Angaben zu Anteilen dieser Teilpopulationen an der Zielpopulation vor. Gemäß der beiden früheren Beschlüsse zu Ravulizumab ist mit Bezug auf die vorbehandelten Patientinnen und Patienten, die klinisch stabil sind, nachdem sie mindestens 6 Monate mit Eculizumab behandelt wurden, von einer Anzahl der pädiatrischen Patientinnen und Patienten von ca. 0 bis 14 auszugehen (Erwachsene: ca. 50 bis 140; in Summe ca. 50 bis 154 [siehe Einordnung in Abschnitt II 1.3.2]). Es ist jedoch zu beachten, dass dort die pädiatrischen Patientinnen und Patienten anders definiert wurden als im vorliegenden Verfahren (bei Ravulizumab: mit einem Körpergewicht von 10 kg oder mehr; im vorliegenden Verfahren: ab 12 Jahren mit einem Gewicht von ≥ 40 kg). Vor diesem Hintergrund ist im aktuellen Verfahren von einem etwas geringeren Anteil der pädiatrischen Patientinnen und Patienten auszugehen als in den Verfahren zu Ravulizumab.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU beschreibt, dass einerseits die Weiterentwicklung diagnostischer Verfahren sowie ein erhöhtes Bewusstsein für die Erkrankung zu einem Anstieg der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit PNH führen könnte. Andererseits sei die PNH nicht mit einem höheren Alter

assoziiert, sodass aufgrund der wachsenden älteren Bevölkerung nicht von einer bedeutsamen Zunahme der Patientenzahl ausgegangen werden könne. Vor diesem Hintergrund geht der pU von einer weitgehend konstanten Patientenzahl in der Zielpopulation in den nächsten Jahren aus, deren Variation einzig durch die Bevölkerungsprognose des Statistischen Bundesamts bedingt ist.

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Crovalimab	Erwachsene und pädiatrische Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von ≥ 40 kg mit PNH, davon	86–190	Insgesamt ist die Angabe des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation unterschätzt.
	Patientinnen und Patienten mit einer HDA, gekennzeichnet durch klinische Symptome einer Hämolyse ^b (Fragestellung 1)	keine Angabe	
	Patientinnen und Patienten, die einen C5-Inhibitor seit ≥ 6 Monaten erhalten und klinisch stabil sind ^b (Fragestellung 2)	keine Angabe	
<p>a. Angaben des pU</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>C5: Komplementkomponente 5; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HDA: hohe Krankheitsaktivität; PNH: paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat die folgenden zweckmäßigen Vergleichstherapien benannt:

- Erwachsene und pädiatrische Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von ≥ 40 kg mit PNH mit einer HDA, gekennzeichnet durch klinische Symptome einer Hämolyse (Fragestellung 1)
 - Eculizumab oder
 - Ravulizumab
- 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 (Fragestellung 2)
 - Eculizumab oder
 - Ravulizumab

Der pU bezieht sich bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten ausschließlich auf die anfallenden Kosten im Rahmen der jeweiligen Erhaltungstherapie, da die PNH eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf darstellt. Dies ist nachvollziehbar.

II 2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen weitgehend den Fachinformationen [1,11,14]. Da in den Fachinformationen keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert ist, wird in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

Für Eculizumab setzt der pU 26 Behandlungen pro Patientin bzw. Patient pro Jahr auf Grundlage einer Anwendung alle 2 Wochen an. Bei Berechnung der Anzahl der Behandlungen auf 1 Nachkommastelle gerundet und auf Grundlage von 365 Tagen pro Jahr ergeben sich 26,1 Behandlungen pro Patientin bzw. Patient pro Jahr. Der Fachinformation (Abschnitt zur Dosierung bei Erwachsenen) ist zu entnehmen, dass Eculizumab im Rahmen der Erhaltensphase alle 14 ± 2 Tage verabreicht wird [14]. Gemäß der Fachinformation werden Kinder und Jugendliche mit PNH und einem Körpergewicht von 40 kg und darüber ebenfalls mit der Dosierung für Erwachsene behandelt. Davon ausgehend könnte sich auch eine höhere oder eine niedrigere Anzahl von Behandlungstagen ergeben als vom pU angesetzt.

II 2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen weitgehend den Fachinformationen [1,11,14]. Der Verbrauch aller Wirkstoffe richtet sich nach dem Körpergewicht. Zur Berechnung des Verbrauches legt der pU das durchschnittliche Körpergewicht von Erwachsenen von 77,7 kg gemäß den aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2021 [15] zugrunde.

Für Crovalimab und Eculizumab wird vom pU gemäß den Fachinformationen [1,14] für Kinder mit einem Körpergewicht von ≥ 40 kg die Dosierung wie bei Erwachsenen zugrunde gelegt (680 mg bzw. 900 mg). Das ist nachvollziehbar. Für Ravulizumab macht der pU ausschließlich Angaben auf Grundlage der Dosis für Erwachsene (3300 mg). Das ist als obere Grenze nachvollziehbar. Für Ravulizumab ergibt sich unter Verwendung des durchschnittlichen Körpergewichts eines 12-jährigen Kindes (47,1 kg) gemäß den Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2017 zu den durchschnittlichen Körpermaßen der Bevölkerung [16] sowie der in der Fachinformation [11] genannten Erhaltungsdosierung von 3000 mg alle 8 Wochen (unter Berücksichtigung der Wirkstärke 300 mg) ein niedrigerer Verbrauch als untere Grenze.

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Crovalimab geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.09.2024, der erstmaligen Listung, wieder.

Die Angaben des pU zu den Kosten von den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.09.2024 wieder.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU veranschlagt für Crovalimab keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Dies ist überwiegend nachvollziehbar. Gemäß der Fachinformation sind Patientinnen und Patienten routinemäßig auf klinische Anzeichen eines Expositions- und eines Wirksamkeitsverlusts, einschließlich schwerwiegender intravaskulärer Hämolyse, zu überwachen [1]. Es ist jedoch wahrscheinlich, dass dies regelhaft bei PNH-Patientinnen und Patienten erfolgen muss. Für Eculizumab [14] und Ravulizumab [11] setzt der pU jeweils Kosten für eine Infusion mit einer Mindestdauer von 10 Minuten (Ziffer 02100 gemäß Einheitlichem Bewertungsmaßstab) an. Es ist darauf hinzuweisen, dass gemäß der Fachinformation von Eculizumab [14] bei Patientinnen und Patienten unter 18 Jahren eine Infusionsdauer von 1 bis 4 Stunden veranschlagt werden kann, sodass für Patientinnen und Patienten zwischen 12 Jahren und 17 Jahren höhere Kosten für eine Infusion anfallen können. Der Fachinformation von Ravulizumab [11] ist eine Mindestinfusionsdauer für die Erhaltungsdosis von Kindern mit

einem Körpergewicht von ≥ 40 bis < 60 kg von 55 Minuten zu entnehmen, sodass die Infusionsdauer auch über 1 Stunde liegen könnte.

Zudem setzt der pU für Eculizumab und Ravulizumab Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern gemäß Hilfstaxe jeweils pro Gabe in Höhe von 100 € an. Diese Kosten können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen [17,18]. Der pU argumentiert, dass für Crovalimab keine zusätzlichen GVK-Kosten zur Herstellung einer parenteralen Lösung anfallen, da sie im Rahmen der Erhaltungstherapie als subkutane Injektionen durch die Patientin bzw. den Patienten selbst verabreicht werden kann. Dies ist nachvollziehbar.

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Crovalimab Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 368 309,50 €. Sie bestehen ausschließlich aus Arzneimittelkosten. Die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten sind plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind überwiegend nachvollziehbar.

Für Eculizumab ermittelt der pU Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 413 577,84 € und für Ravulizumab in Höhe von 331 705,14 €.

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapien bestehen aus Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe.

Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten von Ravulizumab sind als obere Grenze plausibel. Für die untere Grenze könnten sich auf Grundlage des Gewichts eines 12-jährigen Kindes niedrigere Kosten ergeben (siehe Abschnitt II 2.2.). Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten von Eculizumab sind unter Annahme der von ihm veranschlagten Behandlungsdauer plausibel. Bei Rundung der Anzahl der Behandlungstage auf 1 Nachkommastelle ergeben sich höhere Arzneimittelkosten. Es könnte sich bei Berücksichtigung der Verabreichung alle 14 ± 2 Tage auch höhere oder niedrigere Kosten ergeben als vom pU angesetzt.

Für beide Wirkstoffe könnten die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für die Infusionstherapie auch höher liegen als vom pU angesetzt (siehe Abschnitt II 2.4). Die Kosten gemäß Hilfstaxe können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen.

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Zu bewertende Therapie						
Crovalimab	Erwachsene und pädiatrische Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von ≥ 40 kg mit PNH mit einer HDA, gekennzeichnet durch klinische Symptome einer Hämolyse ^{b, c} (Fragestellung 1) und 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 (Fragestellung 2)	368 309,50	0	0	368 309,50	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind überwiegend nachvollziehbar.

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
zweckmäßige Vergleichstherapie						
Eculizumab		410 769,84	208,00	2600,00	413 577,84	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind unter Annahme der von ihm veranschlagten Behandlungsdauer plausibel. Bei Rundung der Anzahl der Behandlungstage auf 1 Nachkommastelle ergeben sich höhere Arzneimittelkosten. Es könnte sich bei Berücksichtigung der Verabreichung alle 14 ± 2 Tage auch höhere oder niedrige Kosten ergeben als vom pU angesetzt. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für die Infusionstherapie könnten für Patientinnen und Patienten zwischen 12 Jahren und 17 Jahren auch höher liegen als vom pU angesetzt. Die Kosten gemäß Hilfstaxe können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen.

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Ravulizumab	Erwachsene und pädiatrische Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von ≥ 40 kg mit PNH mit einer HDA, gekennzeichnet durch klinische Symptome einer Hämolyse ^{b, c} (Fragestellung 1) und 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 (Fragestellung 2)	331 003,14	52,00	650,00	331 705,14	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind als obere Grenze plausibel. Bei Berücksichtigung eines niedrigeren Verbrauchs (siehe Abschnitt II 2.2) können mit Bezug auf 12-jährige Kinder als untere Grenze auch niedrigere Arzneimittelkosten entstehen als vom pU ausgewiesen. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für die Infusionstherapie könnten auch höher liegen als vom pU angesetzt (siehe Abschnitt II 2.4). Die Kosten gemäß Hilfstaxe können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen.

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
<p>a. Angaben des pU</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>C5: Komplementkomponente 5; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HDA: hohe Krankheitsaktivität; pU: pharmazeutischer Unternehmer; PNH: paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

II 2.7 Versorgungsanteile

Laut pU ist eine quantitative Abschätzung des Anteils der Patientinnen und Patienten, für die eine Umstellung der Therapie auf bzw. eine Neubehandlung mit Crovalimab in Frage kommt, aufgrund vielfältiger zu berücksichtigender Faktoren nicht möglich. Er diskutiert darunter Aspekte der Kontraindikationen, Therapieabbrüche und Patientenpräferenzen. Der pU geht davon aus, dass vor dem Hintergrund der Applikationsweise Eculizumab zum größten Teil durch Crovalimab ersetzt werden wird.

Der pU geht aufgrund der subkutanen Applikation dabei von einer überwiegend ambulanten Versorgung aus.

II 3 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Roche Pharma. Fachinformation Crovalimab [online]. 2024. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/024446/piasky-r>.
2. Destatis. Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung, Geschlecht, Altersjahre [online]. 2024. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis//online?operation=table&code=12421-0002&bypass=true&levelindex=0&levelid=1709117719283#abreadcrumb>.
3. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie. Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH) [online]. 2023. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/paroxysmale-naechtliche-haemoglobinurie-pnh/@@guideline/html/index.html>.
4. Orphanet. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria [online]. 2017. URL: <https://www.orpha.net/en/disease/detail/447?name=Paroxysmal%20nocturnal%20hemoglobinuria&mode=name>.
5. Rich C, Wilson K, Olsen J et al. The disease burden of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in Denmark: Epidemiology, survival, healthcare resource utilization, costs, treatment gaps, and labor market attachment. Eur J Haematol 2024; 112(3): 412-423. <https://doi.org/10.1111/ejh.14128>.
6. Höchsmann B, Fontbrune FS, Lee JW 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 2022; 109(3): 197-204. <https://doi.org/10.1111/ejh.13773>.
7. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung; Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand [online]. 2024. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2023.pdf.
8. Destatis. Durchschnittliche Bevölkerung Deutschland 2023 [online]. 2024. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis//online?operation=table&code=12411-0001&levelindex=0&levelid=1588267440758>.

9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pegcetacoplan (paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V; Dossierbewertung [online]. 2022 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/g22-07_pegcetacoplan_bewertung-35a-abs1-satz11-sgb-v_v1-0.pdf.
10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Iptacopan (paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie); Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: 02.10.2024]. URL: <https://doi.org/10.60584/G24-16>.
11. Alexion Europe. Fachinformation ULTOMIRIS [online]. 2023. URL: <https://www.fachinfo.de/api/public/fachinfo/pdf/022477>.
12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ravulizumab (paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2019 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a19-59_ravulizumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
13. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ravulizumab (paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie, pädiatrische Patientinnen und Patienten) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a21-125_ravulizumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
14. Amgen. BEKEMV 300 mg; Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2024 [Zugriff: 20.11.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
15. Statistisches Bundesamt. Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht 2021 [online]. 2023 [Zugriff: 02.09.2024]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html>.
16. Statistisches Bundesamt. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht [online]. 2017 [Zugriff: 07.10.2024]. URL: https://www.gbe-bund.de/gbe/pkg_isgbe5.prc_menu_olap?p_uid=gast&p_aid=61675290&p_sprache=D&p_help=0&p_indnr=223&p_indsp=&p_ityp=H&p_fid=

17. 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) [online]. 2023 [Zugriff: 02.09.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9414/2023-04-06_AM-RL-XII_Relugolix_D-873_TrG.pdf.

18. GKV-Spitzenverband, Deutscher Apothekerverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen [online]. 2022 [Zugriff: 02.09.2024]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/20220301_Hilfstaxe_Redaktionelle_Gesamtfassung_Anlage_3.pdf.