

**Dossier zur Nutzenbewertung  
gemäß § 35a SGB V**

*Crovalimab (Piasky®)*

Roche Pharma AG

**Modul 4 A**

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

Medizinischer Nutzen und  
medizinischer Zusatznutzen,  
Patientengruppen mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen

# Inhaltsverzeichnis

|  | Seite     |
|--|-----------|
| <b>Tabellenverzeichnis .....</b>   | <b>4</b>  |
| <b>Abbildungsverzeichnis .....</b>   | <b>8</b>  |
| <b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>   | <b>9</b>  |
| <b>4 Modul 4 – allgemeine Informationen.....</b>   | <b>12</b> |
| 4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....   | 13        |
| 4.2 Methodik .....   | 16        |
| 4.2.1 Fragestellung.....   | 16        |
| 4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung .....  | 18        |
| 4.2.3 Informationsbeschaffung .....  | 20        |
| 4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers .....  | 20        |
| 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche .....   | 20        |
| 4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....   | 21        |
| 4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....  | 22        |
| 4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....  | 23        |
| 4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise .....   | 24        |
| 4.2.5 Informationssynthese und -analyse .....  | 25        |
| 4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen<br>Studien.....                                   | 25        |
| 4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....  | 26        |
| 4.2.5.3 Meta-Analysen.....   | 38        |
| 4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen .....  | 39        |
| 4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren .....  | 40        |
| 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....  | 48        |
| 4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....  | 50        |
| 4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden<br>Arzneimittel .....                      | 50        |
| 4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden<br>Arzneimittel.....                           | 50        |
| 4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....   | 50        |
| 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche .....  | 52        |
| 4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/<br>Studienergebnisdatenbanken.....                                  | 54        |
| 4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....  | 56        |
| 4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden<br>Arzneimittel.....                                    | 56        |
| 4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT<br>mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... | 57        |
| 4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....   | 57        |
| 4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene .....  | 79        |
| 4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....  | 80        |
| 4.3.1.3.1 Mortalität – RCT .....   | 81        |
| 4.3.1.3.1.1 Gesamtüberleben – RCT.....   | 81        |

|             |  |     |
|-------------|--|-----|
| 4.3.1.3.2   | Morbidität – RCT .....   | 90  |
| 4.3.1.3.2.1 | Transfusionsvermeidung – RCT .....   | 90  |
| 4.3.1.3.2.2 | Durchbruchhämolyse – RCT .....   | 93  |
| 4.3.1.3.2.3 | Schwere unerwünschte vaskuläre Ereignisse – RCT .....  | 96  |
| 4.3.1.3.2.4 | EQ-5D VAS – RCT.....   | 99  |
| 4.3.1.3.3   | Lebensqualität – RCT .....   | 103 |
| 4.3.1.3.3.1 | EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen) – RCT.....   | 103 |
| 4.3.1.3.3.2 | FACIT-Fatigue – RCT.....   | 108 |
| 4.3.1.3.4   | Supportive Analysen – RCT .....  | 112 |
| 4.3.1.3.4.1 | TSQM-9 – RCT.....  | 112 |
| 4.3.1.3.4.2 | EORTC IL 40 – RCT .....  | 113 |
| 4.3.1.3.5   | Verträglichkeit – RCT .....  | 116 |
| 4.3.1.3.6   | Subgruppenanalysen – RCT.....  | 127 |
| 4.3.1.4     | Liste der eingeschlossenen Studien - RCT.....  | 137 |
| 4.3.2       | Weitere Unterlagen .....   | 138 |
| 4.3.2.1     | Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien .....                       | 138 |
| 4.3.2.1.1   | Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte<br>Vergleiche .....                 | 138 |
| 4.3.2.1.2   | Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche .....                                       | 138 |
| 4.3.2.1.3   | Ergebnisse aus indirekten Vergleichen.....   | 139 |
| 4.3.2.1.3.1 | <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT .....  | 139 |
| 4.3.2.1.3.2 | Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT.....   | 142 |
| 4.3.2.1.4   | Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT ...                            | 142 |
| 4.3.2.2     | Nicht randomisierte vergleichende Studien .....  | 142 |
| 4.3.2.2.1   | Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte<br>vergleichende Studien.....         | 142 |
| 4.3.2.2.2   | Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien .....                            | 142 |
| 4.3.2.2.3   | Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien .....                                 | 143 |
| 4.3.2.2.3.1 | <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....                                 | 143 |
| 4.3.2.2.3.2 | Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende<br>Studien .....                          | 145 |
| 4.3.2.2.4   | Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte<br>vergleichende Studien.....           | 145 |
| 4.3.2.3     | Weitere Untersuchungen .....   | 145 |
| 4.3.2.3.1   | Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen.....                               | 145 |
| 4.3.2.3.2   | Charakteristika der weiteren Untersuchungen .....  | 146 |
| 4.3.2.3.3   | Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen.....  | 146 |
| 4.3.2.3.3.1 | <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen .....  | 146 |
| 4.3.2.3.3.2 | Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen .....  | 147 |
| 4.3.2.3.4   | Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....                                 | 147 |
| 4.4         | Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens .....                      | 147 |
| 4.4.1       | Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise.....  | 147 |
| 4.4.2       | Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit<br>und Ausmaß .....      | 148 |
| 4.4.3       | Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer<br>Zusatznutzen besteht ..... | 154 |
| 4.5         | Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....                       | 155 |
| 4.5.1       | Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche .....   | 155 |

|   |            |
|---|------------|
| 4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen .....  | 155        |
| 4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen .....  | 155        |
| 4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten .....   | 156        |
| 4.6 Referenzliste .....   | 158        |
| <b>Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche.....</b>  | <b>167</b> |
| <b>Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/<br/>Studienergebnisdatenbanken .....</b>  | <b>170</b> |
| <b>Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente<br/>mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) .....</b> | <b>172</b> |
| <b>Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in<br/>Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken) .....</b>            | <b>174</b> |
| <b>Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT .....</b>   | <b>182</b> |
| <b>Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten .....</b>  | <b>224</b> |
| <b>Anhang 4-G : Analyseergebnisse und Abbildungen.....</b>  | <b>245</b> |

**Tabellenverzeichnis**

|   | <b>Seite</b> |
|---|--------------|
| Tabelle 4-1: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Selektion von RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....  | 13           |
| Tabelle 4-2: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Selektion von RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....  | 19           |
| Tabelle 4-3: Darstellung der Anzahl von Zentren, Ländern und Regionen der Studien COMMODORE 2 und COMMODORE 1 in den Kategorien gesamt, < 10 Patienten in mindestens einem Arm bzw. $\geq 10$ Patienten in allen Armen..... | 44           |
| Tabelle 4-4: Anzahl berücksichtigter Interaktionstests .....  | 47           |
| Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....   | 51           |
| Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....   | 52           |
| Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....   | 55           |
| Tabelle 4-8: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....  | 56           |
| Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....  | 57           |
| Tabelle 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....   | 59           |
| Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....  | 63           |
| Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Primäre Analysepopulation).....  | 65           |
| Tabelle 4-13: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....   | 79           |
| Tabelle 4-14: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....   | 80           |
| Tabelle 4-15: Navigierbare Übersicht der Ergebnisse aus COMMODORE 2 und COMMODORE 1.....  | 81           |
| Tabelle 4-16: Operationalisierung von Gesamtüberleben .....   | 85           |
| Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....   | 86           |
| Tabelle 4-18: Ergebnisse für Gesamtüberleben - Time-to-Event-Analyse (Primäre Analysepopulation).....   | 87           |
| Tabelle 4-19: Operationalisierung von Transfusionsvermeidung .....  | 90           |
| Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Transfusionsvermeidung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....  | 91           |

|   |     |
|---|-----|
| Tabelle 4-21: Ergebnisse für Transfusionsvermeidung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Primäre Analysepopulation).....                      | 92  |
| Tabelle 4-22: Operationalisierung von Durchbruchhämolyse .....  | 93  |
| Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Durchbruchhämolyse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....                              | 94  |
| Tabelle 4-24: Ergebnisse für Durchbruchhämolyse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Primäre Analysepopulation).....                          | 95  |
| Tabelle 4-25: Operationalisierung von schwere unerwünschte vaskuläre Ereignisse .....   | 96  |
| Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für schwere unerwünschte vaskuläre Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....      | 97  |
| Tabelle 4-27: Ergebnisse für schwere unerwünschte vaskuläre Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Primäre Analysepopulation) .....  | 98  |
| Tabelle 4-28: Operationalisierung von EQ-5D VAS .....   | 99  |
| Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EQ-5D VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....                                       | 100 |
| Tabelle 4-30: EQ-5D VAS – Rücklaufquoten (Primäre Analysepopulation) .....  | 101 |
| Tabelle 4-31: Ergebnisse für EQ-5D VAS – Responderanalyse, Verbesserung um mindestens 15 Punkte bzw. 15 % (Primäre Analysepopulation) .....           | 102 |
| Tabelle 4-32: Operationalisierung von EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen) .....   | 103 |
| Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                | 104 |
| Tabelle 4-34: EORTC QLQ C30 (Funktionsskalen) - Minimale Rücklaufquote (Primäre Analysepopulation).....   | 105 |
| Tabelle 4-35: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen) Responderanalysen, Verbesserung um 10 Punkte bzw. 10 % (Primäre Analysepopulation) ..... | 106 |
| Tabelle 4-36: Operationalisierung von FACIT-Fatigue .....   | 108 |
| Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für FACIT-Fatigue in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                                  | 109 |
| Tabelle 4-38: FACIT-Fatigue – Rücklaufquoten (Primäre Analysepopulation) .....  | 110 |
| Tabelle 4-39: Ergebnisse für FACIT-Fatigue – Responderanalyse, Verbesserung um 8 Punkte bzw. 15 % (Primäre Analysepopulation) .....                   | 111 |
| Tabelle 4-40: Ergebnisse für TSQM-9 – Hedges‘ g (Primäre Analysepopulation).....  | 112 |
| Tabelle 4-41: Ergebnisse für EORTC IL 40– Responderanalysen, Verbesserung um 15 Punkte bzw. 15 % (Primäre Analysepopulation) .....                    | 114 |
| Tabelle 4-42: Operationalisierung von Verträglichkeit.....  | 116 |
| Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Verträglichkeit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                                | 119 |
| Tabelle 4-44: Ergebnisse für Generelle Verträglichkeit aus COMMODORE 2 und COMMODORE 1 (Verträglichkeitspopulation).....                              | 119 |

|   |     |
|---|-----|
| Tabelle 4-45: Ergebnisse für Spezifische Verträglichkeit aus COMMODORE 2 und COMMODORE 1.....   | 123 |
| Tabelle 4-46 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....  | 129 |
| Tabelle 4-47 Übersicht über die Anzahl positiver Interaktionstests und zu erwartende Zufallsbefunde bei gegebenem Signifikanzniveau – COMMODORE 2 .....                 | 130 |
| Tabelle 4-48 Übersicht über die Anzahl positiver Interaktionstests und zu erwartende Zufallsbefunde bei gegebenem Signifikanzniveau – COMMODORE 1 .....                 | 131 |
| Tabelle 4-49 Übersicht der Endpunkte mit positivem Interaktionstest für die mit dem Algorithmus identifizierten Subgruppen mit überzufällig häufigen Interaktionen..... | 132 |
| Tabelle 4-50: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt – COMMODORE 2.....  | 132 |
| Tabelle 4-51: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt – COMMODORE 1.....  | 134 |
| Tabelle 4-52: Subgruppenergebnisse für die Subgruppe Geschlecht – COMMODORE 2....   | 135 |
| Tabelle 4-53: Subgruppenergebnisse für die Subgruppe Transfusionshistorie – COMMODORE 2.....  | 136 |
| Tabelle 4-54: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche .....   | 139 |
| Tabelle 4-55: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden .....                                     | 139 |
| Tabelle 4-56: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> .....  | 140 |
| Tabelle 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche .....  | 140 |
| Tabelle 4-58: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....   | 141 |
| Tabelle 4-59: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien .....  | 143 |
| Tabelle 4-60: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien.....   | 143 |
| Tabelle 4-61: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> .....  | 144 |
| Tabelle 4-62: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....  | 144 |
| Tabelle 4-63: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen .....  | 146 |
| Tabelle 4-64: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....  | 146 |
| Tabelle 4-65 Ausmaß des Zusatznutzens von Crovalimab für die patientenrelevanten Endpunkte der Mortalität, Morbidität und Lebensqualität .....                          | 150 |
| Tabelle 4-66: Ausmaß des Zusatznutzens von Crovalimab für Verträglichkeitsendpunkte ..  | 152 |
| Tabelle 4-67: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens .....                               | 155 |
| Tabelle 4-68 (Anhang): Studiendesign und -methodik für COMMODORE 2-Studie .....   | 183 |

Tabelle 4-69 (Anhang): Studiendesign und -methodik für COMMODORE 1-Studie .....204  
Tabelle 4-70 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für  
COMMODORE 2-Studie .....225



**Abbildungsverzeichnis**

|  | <b>Seite</b> |
|--|--------------|
| Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 53           |
| Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 54           |
| Abbildung 4-3: Studiendesign - COMMODORE 2 (BO42162).....  | 69           |
| Abbildung 4-4: Studiendesign - COMMODORE 1 (BO42161).....  | 73           |
| Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben, Datenschnitt 16. November 2022 – COMMODORE 2-Studie (Primäre Analysepopulation) .....                     | 87           |
| Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben, Datenschnitt 31. Mai 2023 – COMMODORE 1-Studie (Primäre Analysepopulation).....                           | 88           |
| Abbildung 4-7 Patientenfluss der COMMODORE 2-Studie (BO42162) .....  | 203          |
| Abbildung 4-8 Patientenfluss der COMMODORE 1-Studie (BO42161) .....  | 223          |

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

**Abkürzungsverzeichnis**

| <b>Abkürzung</b> | <b>Bedeutung</b>  |
|------------------|---|
| AA               | Aplastische Anämie  |
| AESI             | UE von besonderem Interesse (Adverse event of special interest)                               |
| BMI              | Body-Mass-Index   |
| BTH              | Durchbruchhämolyse (Breakthrough hemolysis)   |
| C5               | Komplementkomponente 5  |
| CCOD             | Klinischer Datenschnitt (Clinical cut-off date)   |
| CONSORT          | Consolidated standards of Reporting trials  |
| CSR              | Klinischer Studienbericht (Clinical study report)   |
| CTCAE            | Common Terminology Criteria for Adverse Events  |
| DILI             | Arzneimittelbedingter Leberschaden (Drug-induced liver injury)                                |
| DIMDI            | Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation   |
| DTDC             | Drug-Target-Drug-Komplexen (Drug-target-drug complexes)                                       |
| eCRF             | elektronischen Prüfbogen (Electronic case report form)  |
| EG               | Europäische Gemeinschaft  |
| EK               | Erythrozytenkonzentrat  |
| EMA              | Europäischen Arzneimittel-Agentur (European medicines agency)                                 |
| EORTC            | European Organisation for Research and Treatment of Cancer                                    |
| EORTC QLQ        | European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire |
| EQ-5D            | European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions   |
| FACIT-Fatigue    | Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue                                      |
| FDA              | Food and Drug Administration  |
| GRR              | Gewichtete Risikoreduktion  |
| HR               | Hazard ratio  |
| HRQoL            | Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health-related quality of life)                           |
| ICH              | International Conference of Harmonization   |
| IL               | Item Library  |
| IQWiG            | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen                              |
| ITT              | Intention-to-treat  |
| IxRS:            | webbasiertes interaktives Antwortsystem (Interactive voice/web response system)               |

|            |   |
|------------|---|
| KI         | Konfidenzintervall  |
| LDH        | Laktatdehydrogenase   |
| MAVE       | Schweres unerwünschtes vaskuläres Ereignis (Major adverse vascular events)          |
| MedDRA     | Medical dictionary for regulatory activities  |
| MFS        | Multidimensional fatigue scale  |
| mg         | Milligramm  |
| MID        | Minimal important difference  |
| MMRM       | Mixed effect model repeated measures  |
| MTC        | Mixed treatment comparison  |
| n. b.      | nicht berechenbar   |
| n. d.      | nicht durchführbar  |
| n. i.      | nicht interpretierbar   |
| NCI        | National Cancer Institute   |
| NIM        | Non-inferiority margin  |
| OR         | Odds ratio  |
| OS         | Gesamtüberleben (Overall survival)  |
| PAP        | Primäre Analysepopulation   |
| PedsQL     | Pediatric quality of life   |
| PGIS       | Patient Global Impression of Severity Survey  |
| pRBC       | konzentrierte Erythrozytenkonzentrate (Packed red blood cells)                      |
| PNH        | paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie   |
| PRO        | Patientenberichtete Endpunkte (Patient-reported outcomes)                           |
| QLQ-AA/PNH | Quality of Life Questionnaire – Aplastic Anemia/Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria |
| PT         | Preferred Terms nach MedDRA   |
| RCT        | randomisierte kontrollierte Studie (Randomized controlled trial)                    |
| RR         | Relatives Risiko  |
| s.c.       | subkutan  |
| SD         | Standardabweichung (Standard deviation)   |
| SGB        | Sozialgesetzbuch  |
| SMQs       | Standardised MedDRA Queries   |
| SNP        | bekanntem Polymorphismus  |
| SOC        | System Organ Class  |

|        |   |
|--------|---|
| STE    | Surrogate threshold effects   |
| STIAMP | Verdacht auf Übertragung eines Infektionserregers durch die Studienmedikation (Suspected transmission of an infectious agent by the study drug) |
| SUE    | Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis  |
| STROBE | Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology  |
| TIA    | Transitorische ischämische Attacke  |
| TREND  | Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design   |
| TSQM-9 | Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication – 9 items   |
| TTE    | Time-to-Event   |
| UE     | Unerwünschtes Ereignis  |
| ULN    | Obergrenze des Normalbereichs (Upper limit of normal)   |
| VAS    | visuelle Analogskala  |
| VerfO  | Verfahrensordnung   |
| WHO    | World Health Organization   |
| zVT    | zweckmäßige Vergleichstherapie  |

#### 4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

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

#### 4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

##### Fragestellung

Im Rahmen des vorliegenden Nutzendossiers soll die Fragestellung beantwortet werden, welchen Zusatznutzen Crovalimab als Monotherapie bei der Behandlung von erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von  $\geq 40$  kg mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH) im Vergleich zur Behandlung mit Eculizumab im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte in den beiden folgenden Patientengruppen hat:

- bei Patienten mit Hämolyse mit klinischen Symptomen, die auf eine hohe Krankheitsaktivität hinweisen (nicht vorbehandelte Patienten),
- bei Patienten, die nach mindestens 6 Monaten Behandlung mit einem Inhibitor der Komplementkomponente 5 (C5) klinisch stabil sind (vorbehandelte Patienten).

##### Datenquellen

Diese Fragestellung wird basierend auf den Ergebnissen der randomisiert kontrollierten Studien (RCT, Randomized controlled trial) COMMODORE 2 (BO42612) und COMMODORE 1 (BO42161) beantwortet.

##### Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die für die Selektion geeigneter RCT zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen definierten Ein- und Ausschlusskriterien sind in Tabelle 4-1 dargestellt.

Tabelle 4-1: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Selektion von RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

|                     | Einschlusskriterien |   | Ausschlusskriterien |  |
|---------------------|---------------------|---|---------------------|--|
| Patientenpopulation | E1                  | Erwachsene und pädiatrische Patienten ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH): <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit Hämolyse mit klinischen Symptomen, die auf eine hohe Krankheitsaktivität hinweisen.</li> <li>• Patienten, die nach mindestens 6 Monaten Behandlung mit einem Inhibitor der Komplementkomponente 5 (C5) klinisch stabil sind.</li> </ul> | A1                  | Die Population entspricht nicht den Einschlusskriterien. |
| Prüfintervention    | E2                  | Crovalimab gemäß Fachinformation.   | A2                  | Nicht zulassungskonforme Anwendung des Wirkstoffs        |

|   |                       |   |    |   |
|---|-----------------------|---|----|---|
| Vergleichsintervention  | E3                    | Eculizumab gemäß Fachinformation.   | A3 | Die Vergleichstherapie entspricht nicht den Einschlusskriterien.  |
| Patientenrelevante Endpunkte  | E4                    | Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt wurde berichtet.  | A4 | Kein patientenrelevanter Endpunkt wurde berichtet.  |
| Studientyp  | E5                    | Randomisierte kontrollierte Studie (RCT).   | A5 | Die Studie ist kein RCT.  |
| Publikationstyp   | E6                    | Studienbericht, Volltextpublikation oder ausführliche Ergebnisdarstellung in Studienregistern verfügbar, das den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht. | A6 | Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen, Übersichtsartikel oder andere Sekundärpublikationen bereits publizierter Daten, Conference Abstracts oder Poster ohne relevante zusätzliche Information gegenüber der zugehörigen Vollpublikation |
| Studiendauer  | Keine Einschränkungen |   |    |   |
| Abkürzungen: A: Ausschlusskriterium; C5: Komplementkomponente 5; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; E: Einschlusskriterium; PNH: paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized controlled trial) |                       |   |    |   |

### Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials der eingeschlossenen Studien erfolgte anhand des Studienprotokolls und des Studienberichts (CSR, Clinical study report) nach den Vorgaben der Verfahrensordnung (VerfO). Die COMMODORE 2 erfüllt die Anforderung, um eine hinreichende Ergebnissicherheit der Kategorie „Hinweis“ zu erreichen. Die COMMODORE 1 erfüllt die Anforderungen an die Ergebnissicherheit für die Kategorie „Anhaltspunkt“.

### Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die PNH ist eine seltene, erworbene, klonale Erkrankung der hämatopoetischen Stammzellen. Sie ist eine chronische und potenziell lebensbedrohliche Erkrankung, die klinisch variabel verlaufen kann und nicht heilbar ist. Das mittlere Erkrankungsalter der PNH liegt zwischen dem 30. und 40. Lebensjahr. Ziele der Behandlung der hämolytischen PNH sind die Kontrolle der Hämolyse und damit einhergehend die Reduktion der klinischen Symptomatik und der krankheitsbedingten Komplikationen, insbesondere die Vermeidung von Thrombosen. Durch die Symptome der PNH ist die Lebensqualität von betroffenen Patienten oft erheblich beeinträchtigt (1, 2).

Mit den bisherigen C5-Inhibitoren Eculizumab und Ravulizumab standen erstmals Therapien zur Behandlung der PNH zur Verfügung, mit denen eine Hämolysekontrolle erreicht und das Risiko für thromboembolische Ereignisse verringert werden konnte (3). Allerdings müssen

Patienten für die intravenöse (i.v.) Verabreichung in regelmäßigen Abständen Termine bei ihrem behandelnden Arzt wahrnehmen (4, 5). Die Infusionsdauer sowie die teils weiten Fahrtwege zu fachärztlichen Zentren erfordern einen hohen Zeitaufwand und schränken die Betroffenen in ihrer Flexibilität und freien Lebensgestaltung ein (6). Mit Crovalimab steht für die Behandlung der PNH eine neue Therapiealternative zur Verfügung, die eine vergleichbare Wirksamkeit und Verträglichkeit wie bereits bewährte Therapieoptionen aufweist. Crovalimab unterscheidet sich von bisherigen C5-Inhibitoren durch seine innovative Antikörper-Recycling-Technologie sowie das geringe Injektionsvolumen, was eine subkutane (s.c.) Applikation – sogar als Selbstapplikation – mit einer niedrigen Dosierungsfrequenz alle vier Wochen möglich macht.

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

### **Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen**

#### **Zusatznutzen**

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

Crovalimab bietet für PNH-Patienten unter allen zur Verfügung stehenden C5-Inhibitoren eine effektive und sichere Behandlungsalternative. Durch die von den Patienten selbst berichtete erhöhte Anwendungsfreundlichkeit aufgrund der s.c. Verabreichungsform gibt Crovalimab PNH-Patienten die gewünschte höhere Flexibilität und Freiheit im Familien- und Arbeitsalltag zurück. Privat wie auch beruflich führen die Vorteile der s.c. Administration zu weniger Ausfallzeiten und der Chance, trotz einer chronischen Erkrankung, die eine dauerhafte Therapie erfordert, zu einem zunehmend autonomen Leben zurückzukehren (6–9). Für die zum Diagnosezeitpunkt mitten im Berufs- und Familienleben stehenden Patienten stellt dies einen enormen Zugewinn dar. Damit ist Crovalimab eine relevante Therapieoption zur Behandlung von therapienaiven- wie auch vorbehandelten Patienten.



## 4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

### 4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

*Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

Im Rahmen des vorliegenden Nutzendossiers soll die Fragestellung beantwortet werden, welchen Zusatznutzen Crovalimab als Monotherapie bei der Behandlung von erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab 12 Jahren und einem Körpergewicht von  $\geq 40$  kg mit paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH) im Vergleich zur Behandlung mit Eculizumab im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte in den beiden folgenden Patientenpopulationen hat:

- bei Patienten mit Hämolyse mit klinischen Symptomen, die auf eine hohe Krankheitsaktivität hinweisen (nicht vorbehandelte Patienten),
- bei Patienten, die nach mindestens 6 Monaten Behandlung mit einem Inhibitor der Komplementkomponente 5 (C5) klinisch stabil sind (vorbehandelte Patienten).

Die Bewertung des Zusatznutzens für die nicht vorbehandelte und die vorbehandelte Patientenpopulation erfolgt jeweils auf Basis der Zulassungsstudien COMMODORE 2 und COMMODORE 1 (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Zwischen den Patientenpopulationen der beiden Zulassungsstudien wird kein Unterschied gesehen. Es wird lediglich ein anderer Zeitpunkt der Erkrankung bzw. Therapie betrachtet. Die symptomatische hämolytische PNH liegt sowohl bei

der Patientenpopulation in der COMMODORE 2, als auch in der COMMODORE 1 als Grunderkrankung vor. In beiden Studien besteht für die Betroffenen der Bedarf einer Komplementinhibitorthherapie zur positiven Beeinflussung von Morbidität und Mortalität. Die Trennung der Population in nicht vorbehandelte und mit Eculizumab vorbehandelte Patienten anhand der beiden Studien wurde somit artifiziell herbeigeführt. Die Darstellung erfolgt entsprechend getrennt nach Festlegung der vom G-BA benannten zVT, der Zusatznutzen wird hingegen insgesamt bewertet und entsprechend abgeleitet.

### **Patientenpopulation**

Gemäß Zulassung umfasst die für die Fragestellung relevante Patientenpopulation erwachsene und pädiatrische Patienten ab 12 Jahren und einem Körpergewicht von  $\geq 40$  kg mit PNH.

### **Intervention**

Die zu bewertende Intervention ist Crovalimab gemäß den Angaben der Fachinformation (10).

### **Vergleichstherapie**

Die Vergleichstherapie ist Eculizumab. Eculizumab ist eine adäquate Standardtherapie zur Behandlung erwachsener und pädiatrischer Patienten mit PNH.

### **Endpunkte**

Die Bewertung des Zusatznutzens basiert auf folgenden patientenrelevanten Endpunkten:

- Mortalität
  - Gesamtüberleben
- Morbidität
  - Transfusionsvermeidung
  - Durchbruchhämolyse (BTH)
  - Schwere unerwünschte vaskuläre Ereignisse (MAVE)
  - EQ-5D visuelle Analogskala (VAS)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
  - Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30
  - Fatigue anhand des Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT)-Fatigue
- Verträglichkeit
  - Generelle Verträglichkeit
  - Spezifische Verträglichkeit

Ergänzend werden folgende Endpunkte dargestellt, die die formalen Kriterien der Patientenrelevanz nicht erfüllen, jedoch ein wichtiges Kriterium für eine patientenindividuelle Therapieentscheidung darstellen:

- Behandlungszufriedenheit anhand des Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication – 9 items (TSQM-9)
- Symptomatik anhand des European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Item Library 40 (EORTC IL 40)

#### 4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

*Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.*

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Darstellung des medizinischen Zusatznutzens von Crovalimab zur Behandlung der PNH. Zu diesem Zweck, werden die randomisiert kontrollierten Zulassungsstudien COMMODORE 2 und COMMODORE 1 beschrieben. Zur Gewährleistung der Vollständigkeit wurde eine systematische Literaturrecherche durchgeführt, um sicherzustellen, ob neben den Zulassungsstudien weitere relevante Studien identifiziert werden können. Die Selektion erfolgte anhand der für das Anwendungsgebiet von Crovalimab spezifizierten Ein- und Ausschlusskriterien gemäß der Verfahrensordnung des G-BA.

Die für die Selektion geeigneter RCT zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen definierten Ein- und Ausschlusskriterien sind in Tabelle 4-2 dargestellt.

Tabelle 4-2: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Selektion von RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

|   | Einschlusskriterien   |   | Ausschlusskriterien |   |
|---|-----------------------|---|---------------------|---|
| Patientenpopulation   | E1                    | Erwachsene und pädiatrische Patienten ab 12 Jahren mit einem Gewicht von mindestens 40 kg mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH): <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit Hämolyse mit klinischen Symptomen, die auf eine hohe Krankheitsaktivität hinweisen.</li> <li>• Patienten, die nach mindestens 6 Monaten Behandlung mit einem Inhibitor der Komplementkomponente 5 (C5) klinisch stabil sind.</li> </ul> | A1                  | Die Population entspricht nicht den Einschlusskriterien.  |
| Prüfintervention  | E2                    | Crovalimab gemäß Fachinformation.   | A2                  | Nicht zulassungskonforme Anwendung des Wirkstoffs.  |
| Vergleichsintervention  | E3                    | Eculizumab gemäß Fachinformation.   | A3                  | Die Vergleichstherapie entspricht nicht den Einschlusskriterien.  |
| Patientenrelevante Endpunkte  | E4                    | Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt wurde berichtet.  | A4                  | Kein patientenrelevanter Endpunkt wurde berichtet.  |
| Studientyp  | E5                    | Randomisierte kontrollierte Studie (RCT).   | A5                  | Die Studie ist kein RCT.  |
| Publikationstyp   | E6                    | Studienbericht, Volltextpublikation oder ausführliche Ergebnisdarstellung in Studienregistern verfügbar, das den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht.   | A6                  | Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen, Übersichtsartikel oder andere Sekundärpublikationen bereits publizierter Daten, Conference Abstracts oder Poster ohne relevante zusätzliche Information gegenüber der zugehörigen Vollpublikation |
| Studiendauer  | Keine Einschränkungen |   |                     |   |
| Abkürzungen: A: Ausschlusskriterium; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; E: Einschlusskriterium, RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized controlled trial) |                       |   |                     |   |

### 4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

#### 4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

#### 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

*Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.*

Um RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Crovalimab in der Indikation erwachsener und pädiatrischer Patienten ab 12 Jahren mit PNH und einem Körpergewicht  $\geq 40$  kg zu identifizieren, wurde am 01.07.2024 eine systematische, bibliografische Literaturrecherche in den Datenbanken EMBASE, MEDLINE und Cochrane (Cochrane Central Register of Controlled Trials) durchgeführt. Generelle Einschränkungen, z. B. in Bezug auf Sprache oder Zeitraum, wurden nicht vorgenommen. Für EMBASE und MEDLINE wurde der RCT-Filter nach Wong 2006 (11) verwendet. Die individuellen Suchstrategien sind in Anhang 4-A dokumentiert. Die Ergebnisse der systematischen bibliografischen Literaturrecherche werden in Abschnitt 4.3.1.1.2 beschrieben.

#### **4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken**

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, [www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu)), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/

Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister/ Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/ Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

*Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.*

Zur Identifikation relevanter Studien wurden am 01.07.2024 entsprechend den oben beschriebenen Vorgaben die Register Clinicaltrials.gov, ICTRP, EU-CTR, Clinical Data Suchportal der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA, European Medicines Agency) und das AMIS nach Studien zum zu bewertenden Arzneimittel Crovalimab im Anwendungsgebiet durchsucht. Generelle Einschränkungen, z. B. in Bezug auf Studientyp oder Zeitraum, wurden nicht vorgenommen. Die individuellen Suchstrategien sind in Anhang 4-B dokumentiert. Die Ergebnisse der Suche in Studienregistern werden in Abschnitt 4.3.1.1.3 beschrieben.

#### **4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA**

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen<sup>1</sup>. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem

---

<sup>1</sup> Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

*Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.*

*Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

Auf der Website des G-BA wurde am 01.07.2024 eine Suche nach Einträgen zu bereits identifizierten Studien durchgeführt. Die Ergebnisse der Suche auf der Website des G-BA wurden gesichtet und auf ihre Relevanz geprüft. Die Ergebnisse sind im Abschnitt 4.3.1.1.4 dargestellt.

#### **4.2.3.5 Selektion relevanter Studien**

*Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.*

Anhand der in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien wurden die Treffer der bibliographischen Literatursuche sowie der Suche in Studienregistern von zwei Personen unabhängig selektiert. Diskrepanzen zur Einschätzung der Relevanz einzelner Publikationen oder Studienregistereinträge zwischen den beiden Begutachtern wurden durch Diskussion aufgelöst. Die Entscheidungen wurden auf Basis der in Tabelle 4-2 dargestellten Kriterien getroffen.

Als relevante Studien zur Bewertung des Zusatznutzens wurden die beiden Studien COMMODORE 2 (NCT04434092) und COMMODORE 1 (NCT04432584) identifiziert.



#### 4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-A):

##### A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

##### B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen.

Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

*Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Zur Bewertung der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien wurde das Verzerrungspotenzial sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene systematisch untersucht. Die in Anhang 4-F dargestellten Fragestellungen und Kriterien bilden, sofern zutreffend, die Grundlage für die Bewertung des Verzerrungspotenzials. Die Bewertung der eingeschlossenen Studien im Rahmen des vorliegenden Dossiers erfolgte anhand der zur Verfügung stehenden Informationen aus den CSR und aus Publikationen.

## 4.2.5 Informationssynthese und -analyse

### 4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)<sup>2</sup>. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-<sup>3</sup> bzw. STROBE-Statements<sup>4</sup> folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

*Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

Die Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien erfolgte anhand der Kriterien des CONSORT-Statements (siehe Anhang 4-E). Als Informationsgrundlage wurden das Studienprotokoll und die CSR herangezogen.

---

<sup>2</sup> Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

<sup>3</sup> Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

<sup>4</sup> Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

#### 4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

*Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.*

*Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.*

**Patientencharakteristika**

Die folgenden Patientencharakteristika wurden in den Studien COMMODORE 2 und COMMODORE 1 zu Studienbeginn erhoben und werden entsprechend den oben beschriebenen Vorgaben im Dossier dargestellt:

- Demografische Charakteristika
  - Alter
  - Geschlecht
  - Ethnizität
  - Ethnische Zugehörigkeit
  - Geografische Region
  - Körpergewicht
  - Körpergewichtskategorien
  - Body-Mass-Index
  
- Krankheitsspezifische Charakteristika
  - Zeit seit PNH-Diagnose
  - PNH-Klonggröße
  - Medizinische Vorgeschichte (inkl. aplastische Anämie und myelodysplastisches Syndrom)
  - Hämoglobinwert
  - Anzahl pRBC Transfusionen vor Randomisierung
  - Laktatdehydrogenase- (LDH-)Werte
  - PNH-bezogene Anzeichen oder Symptome innerhalb von drei Monaten vor dem Screening

**Patientenrelevante Endpunkte**

Die Gegenüberstellung der Ergebnisse basiert auf folgenden patientenrelevanten Endpunkten:

- Mortalität
  - Gesamtüberleben
  
- Morbidität

- Transfusionsvermeidung
- Durchbruchhämolyse
- Schwere unerwünschte vaskuläre Ereignisse
- EQ-5D VAS
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
  - EORTC QLQ-C30
  - FACIT-Fatigue
- Verträglichkeit
  - Generelle Verträglichkeit
  - Spezifische Verträglichkeit

Die Erhebung der patientenberichteten Endpunkte QLQ-AA/PNH (Quality of Life Questionnaire – Aplastic Anemia/Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria) und Patient Global Impression of Severity Survey (PGIS) wurde mit Protokollversion 2 geändert, um die Belastung für die Patienten vor der primären Analyse zu reduzieren. Infolgedessen wurden die Fragebögen zu Baseline und dann erst wieder zu Woche 33 erhoben. Für den randomisierten Teil der Studie liegen somit keine Post-Baseline- Werte vor. Im Dossier können daher keine nutzenbewertungsrelevanten Ergebnisse zu den Endpunkten QLQ-AA/PNH und PGIS dargestellt werden. Die Ergebnisse für diese Endpunkte werden supportiv in Anhang 4-G dargestellt.

Weitere in den Studien COMMODORE 2 und COMMODORE 1 erhobene Endpunkte wie die Hämolysekontrolle, definiert als LDH-Wert  $\leq 1,5$  Obergrenze des Normalbereichs (ULN, Upper limit of normal) von Woche fünf bis Woche 25, und die Hämoglobin-Stabilisierung, definiert als Vermeidung eines Abfalls des Hämoglobinspiegels um  $\geq 2$  g/dl gegenüber dem Baseline-Wert, ohne dass eine Transfusion erfolgt, werden nicht als patientenrelevante Endpunkte dargestellt, da sie in bisherigen Verfahren nicht als solche akzeptiert wurden (12, 13).

Ergänzend werden in 4.4.2 folgende Endpunkte dargestellt, die die formalen Kriterien der Patientenrelevanz nicht erfüllen, jedoch ein wichtiges Kriterium für eine patientenindividuelle Therapieentscheidung darstellen.

- TSQM-9
- EORTC IL 40

## Patientenrelevanz und Validität der Endpunkte

### Mortalität:

#### *Gesamtüberleben*

Das Ereignis (Tod des Patienten) ist eindeutig feststellbar und nicht subjektiv interpretierbar (14, 15). Die Validität des Gesamtüberlebens (Overall survival, OS) ist somit durch die eindeutige und objektive Definition gegeben. Die Patientenrelevanz des Endpunktes ist per Definition gegeben.

Das OS ist definiert als Zeit zwischen Randomisierung und Tod aufgrund jedweder Ursache. Die Operationalisierung ist in den Studien COMMODORE 2 und COMMODORE 1 identisch.

### Morbidität

#### *Transfusionsvermeidung*

Transfusionsvermeidung ist definiert als Patienten, die transfusionsfrei blieben und von Studienbeginn bis Woche 25 keine Transfusion von pRBC gemäß den Protokollpräspezifizierten Kriterien erhalten haben. Eine Transfusion mit pRBC war gemäß Protokoll indiziert, wenn ein Patient einen Hämoglobinwert von  $\leq 9$  g/dl mit Symptomen oder Anzeichen von ausreichendem Schweregrad aufwies, um nach klinischen Urteil des Prüfarztes eine Transfusion zu rechtfertigen, oder bei einem Hämoglobinwert von  $\leq 7$  g/dl unabhängig von klinischen Anzeichen oder Symptomen. Zu den klinischen Symptomen und Anzeichen einer Anämie, die eine Transfusion rechtfertigen, gehören Angina pectoris, Ohnmacht, Benommenheit, Verwirrtheit, schwere oder sich verschlechternde Kurzatmigkeit, schwere oder sich verschlechternde Fatigue, Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke (TIA). Die Operationalisierung der Transfusionsvermeidung ist in den Studien COMMODORE 2 und COMMODORE 1 identisch.

Die PNH ist charakterisiert durch die chronisch verlaufende Hämolyse, die in einer Anämie resultieren kann. Die allgemeine supportive Therapie bei PNH beinhaltet die Transfusion von Erythrozytenkonzentrat (EK) (3). Diese birgt jedoch verschiedene Risiken, wie akute allergische Transfusionsreaktionen, die in der Mehrzahl vom Schweregrad III/IV sind und in einzelnen Fällen sogar zum Tod führen können. Die Patienten leiden bei solchen allergischen Reaktionen unter Hautausschlag, Juckreiz, Hitzewallung mit Hautrötung, Urtikaria, Angioödem, Nausea, Krämpfen, Dyspnoe, Arrhythmie, Abfall des systolischen Blutdrucks und Tachykardie. Bei Reaktionen des Grades III/IV können zusätzlich Erbrechen, Defäkation, Bronchospasmus, Zyanose, Larynxödem, Schock bis hin zu Atemstillstand und Kreislaufstillstand auftreten (16, 17).

Weiterhin besteht das Risiko einer hämolytischen Transfusionsreaktion, verursacht durch gegen Erythrozyten gerichtete Antikörper. Damit einhergehend sind Symptome wie Fieber, Atemnot, Hypotension, Tachykardie und Schmerzen in der Nierengegend. Darüber hinaus kann eine Hypervolämie, eine transfusionsbedingte Volumenüberladung, stattfinden, die neben Atemnot, Tachykardie und Hypertonie auch transfusionsbedingte Dyspnoe (Kurzatmigkeit) und eine Transfusionshämosiderose hervorrufen kann (16, 17).

Abgesehen von den häufigeren und schweren Risiken, kann auch eine bakterielle oder virale Kontamination der EK (18) auftreten, auch wenn dies selten vorkommt. So ist dem aktuellen Hämovigilanzbericht des Paul-Ehrlich-Instituts zu entnehmen, dass es im Jahr 2021 indikationsübergreifend zu einer transfusionsbedingten Übertragung des Hepatitis E-Virus sowie zu fünf bestätigten Übertragungen mit bakteriellen Erregern bei Empfängern von Bluttransfusionen in Deutschland kam (16). Auch eine transfusionsassoziierte HIV-, HCV- oder HBV-Transmission ist weiterhin möglich. Betroffene zeigen meist Fieber, begleitet von Schüttelfrost und Tachykardie.

Aus den oben genannten Gründen und Risiken der Transfusionen von EK geht eindeutig hervor, dass die Vermeidung dieser Transfusionen einen für PNH-Patienten relevanten Endpunkt darstellt.

### ***Durchbruchhämolyse***

Eine allgemeingültige Definition für Durchbruchhämolyse BTH existiert gegenwärtig nicht. Die angewendete Operationalisierung des Endpunktes beruht auf Literaturreviews und Expertenmeinungen. Hieraus leitet sich ab, dass eine BTH vorliegt, wenn mindestens ein neues oder sich verschlechterndes Symptom oder Anzeichen einer intravaskulären Hämolyse (Fatigue, Hämoglobinurie, Abdominalschmerz, Kurzatmigkeit [Dyspnoe], Anämie [Hämoglobin < 10 g/dl], ein schweres unerwünschtes vaskuläres Ereignis [MAVE, Major adverse vascular event, einschließlich Thrombose], Dysphagie oder Erektionsstörung) bei gleichzeitigem Vorhandensein eines erhöhten LDH-Werts von  $\geq 2x$  ULN nach einer vorherigen Reduktion des LDH-Spiegel von  $\leq 1,5x$  ULN während der Behandlung unter Komplementinhibitortherapie auftritt (19). Der Endpunkt stellt eine krankheitsspezifische Komplikation dar, da er nur bei PNH-Patienten unter Behandlung mit einem Komplementinhibitor auftreten kann. Die Operationalisierung der BTH ist in der COMMODORE 2 und COMMODORE 1 identisch.

Das Risiko einer potenziell lebensbedrohlichen BTH ist bei einer unvollständigen C5-Inhibition trotz Behandlung mit einem Komplementinhibitor erhöht (20, 21). Wie aus obiger Definition hervorgeht, ist diese mit mindestens einem hämolysebedingten Symptom verbunden, kann allerdings noch weitere unerwünschte klinische Symptome verursachen und ist mit einer Erhöhung des Thromboserisikos assoziiert (19, 20). Diese ist die häufigste Todesursache bei PNH-Patienten (22, 23). Das Auftreten einer BTH bei PNH-Patienten bedeutet für diese die Rückkehr der PNH-bedingten Krankheitssymptome, die mit einer hohen Krankheitslast einhergehen (24). Zudem ist das Auftreten einer oder mehrerer Symptome einer intravaskulären Hämolyse ein Grund für die bei PNH verminderte Lebensqualität (25). Aus diesen Gründen stellt die Vermeidung einer BTH einen patientenrelevanten Endpunkt dar.

### ***Schwere unerwünschte vaskuläre Ereignisse***

Ein MAVE ist definiert als eines der folgenden Ereignisse:

- Thrombophlebitis/tiefe Venenthrombose
- Pulmonaler Embolus (Lungenembolie)

- Myokardinfarkt (Herzinfarkt)
- 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

MAVE wurden in den Studien COMMODORE 2 und COMMODORE 1 mit Informationen zu Diagnosemethode (z. B. Magnetresonanztomographie, Ultraschall oder Angiografie), Datum der Diagnose und Datum des Verschwindens des Ereignisses (oder Kennzeichnung als noch bestehend) dokumentiert.

Die Thrombose stellt unter allen Komplikationen der PNH die weitaus gefährlichste dar. So waren Thromboembolien vor Einführung der Komplementinhibitoren die häufigste Todesursache bei PNH-Patienten und für etwa 40–67 % der Todesfälle verantwortlich, deren Ursache bekannt war. Zudem erleiden zwischen 29 und 44 % der unbehandelten PNH-Patienten im Laufe ihrer Erkrankung mindestens ein thromboembolisches Ereignis (23). Dieses ist mit einem fünf bis 15,4 x erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert. Unbehandelte Patienten mit PNH weisen vier Jahre nach der Diagnose einer Thrombose lediglich eine Überlebensrate von 40 % auf. Zudem beträgt das relative Risiko der Mortalität nach Diagnose einer Thrombose lediglich acht Jahre (23).

Thrombosen im Zusammenhang mit einer PNH treten sehr häufig an eher untypischen Stellen auf (26). Darunter fällt auch die Leberventhrombose (Budd-Chiari-Syndrom). Sie gehört zu



den häufigsten Thrombosearten bei PNH, tritt bei 7,5–25 % der unbehandelten Patienten auf und kann zu Leberversagen und damit häufig zum Tod führen (23). Betroffene Patienten leiden unter akuten oder chronischen abdominellen Schmerzen, Hepatomegalie, Ikterus, Aszitesbildung und Gewichtszunahme. Manchmal verläuft die Leberventhrombose jedoch auch asymptomatisch (3, 23). Durch die Einführung der Komplementinhibitoren zur Behandlung der PNH konnte die Häufigkeit auftretender Thrombosen bereits reduziert werden. Dennoch treten Thrombosen bei PNH-Patienten nach wie vor häufig auf (27).

Aufgrund des verstärkten Auftretens von Thrombosen in verschiedenen anatomischen Regionen bei Patienten mit PNH und den daraus resultierenden Symptomen und Komplikationen stellen MAVE einen patientenrelevanten Endpunkt der Kategorie Morbidität dar.

### ***EQ-5D VAS***

Der European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions (EQ-5D) visuellen Analogskala (VAS) ist ein zur Erhebung des allgemeinen Gesundheitszustandes etablierter Fragebogen. Die Erfassung erfolgte nach Studienmethodik und ist als valide anzusehen.

Die Erhebung des Gesundheitszustandes als Teilaspekt der Morbidität erfolgte mit dem standardisierten Patientenfragebogen EQ-5D. Er besteht aus einem fünfdimensionalen deskriptiven Teil und einer VAS. Die fünf Dimensionen des deskriptiven Teils sind Beweglichkeit/Mobilität, Selbstversorgung, gewöhnliche Aktivitäten, Schmerzen/körperliche Beschwerden und Angst/Niedergeschlagenheit. Die Dimensionen werden jeweils in drei Stufen (keine Probleme, moderate Probleme oder schwere Probleme) unterteilt. Anhand der EQ-5D VAS können die Patienten ihren unspezifischen Gesundheitszustand mittels einer Skalierung von 0 (schlechtestmöglicher Gesundheitszustand) bis 100 (bestmöglicher Gesundheitszustand) bewerten (28). Die EQ-5D VAS wurde von der internationalen Forschergruppe EuroQol entwickelt, bereits in zahlreichen Studien eingesetzt (29, 30) und ist für die deutsche Bevölkerung validiert (31). Damit ist die Erfassung des subjektiven Gesundheitszustandes mittels der EQ-5D VAS patientenrelevant (32–34). Die Erhebung des EQ-5D VAS in der COMMODORE 2 und COMMODORE 1 erfolgte identisch.

Die anhand von validierten Patientenfragebögen erfasste Veränderung der Symptomatik ist gemäß §2 Abs. 3 der Arzneimittelnutzenverordnung (AM-NutzenV) ein patientenrelevanter Therapieeffekt (35). Die Beurteilung der Symptomatik gilt auch gemäß Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) Methodenpapier und G-BA VerfO als patientenrelevant (36, 37).

### **Lebensqualität**

#### ***EORTC QLQ-C30***

Beim European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ)-C30 handelt es sich u. a. um ein Instrument zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten. Die Skalen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität beziehen sich auf die Domänen körperliche, Rollen-, kognitive, emotionale und

soziale Funktion (38). Im Rahmen der Studien wurden die Domänen körperliche Funktion, Rollenfunktion und allgemeiner Gesundheitsstatus/Lebensqualität erhoben. Die Bewertung der einzelnen Fragen aus den Domänen körperliche Funktion und Rollenfunktion erfolgen auf einer 4-Punkte Skala von „überhaupt nicht“ bis „sehr“. Die Bewertung von Gesundheitsstatus/Lebensqualität erfolgt auf einer 7-Punkte Skala von „sehr schlecht“ bis „ausgezeichnet“. Die Werte der einzelnen Domänen werden jeweils auf eine Skala von 0 bis 100 Punkten normiert. Höhere Werte repräsentieren eine höhere Lebensqualität bzw. höhere funktionale Kompetenz. Der Fragebogen ist validiert und findet bereits in anderen Nutzenbewertungen Verwendung (38–41). Ursprünglich wurde der Fragebogen zur Erhebung des Gesundheitszustandes bei Patienten mit Krebserkrankungen entwickelt. Jedoch ist die Validität auch für Patienten mit PNH gewährleistet, wie entsprechende Untersuchungen zeigen (42). Veränderungen in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von mindestens zehn Punkten sind als klinisch relevant zu bewerten (43, 44). Die Erhebung und Auswertung erfolgten in der COMMODORE 2 und COMMODORE 1 identisch.

### ***FACIT-Fatigue (Morbidity)***

Das Auftreten von Fatigue gehört zu den typischen Symptomen einer PNH (3). Die im Zusammenhang mit Fatigue auftretenden Symptome werden von Patienten als stark belastend empfunden, da sie vor allem auch die Leistungsfähigkeit und den normalen Alltag stark einschränken. Für Patienten bedeutet dies eine deutlich verringerte Lebensqualität (45), weshalb Fatigue als patientenrelevanter Endpunkt anzusehen ist.

In den vorliegenden Studien wurde Fatigue anhand der FACIT-Fatigue-Skala erhoben. Die FACIT-Fatigue-Skala beinhaltet Fragen in Bezug zur Lebensqualität, die den Umgang mit Fatigue-Symptomen aufgrund einer chronischen Erkrankung betreffen. Der FACIT-Fatigue Fragebogen basiert auf der Summe von 13 Items und kann Werte zwischen 0 und 52 annehmen. Höhere Werte bilden eine geringere Schwere der Fatigue ab, womit eine positive Veränderung des Wertes gegenüber Vorwerten eine Verbesserung der Fatigue darstellt. Studien setzen den Normwert des FACIT-Fatigue Scores in der Allgemeinbevölkerung zwischen 43,5 und 46,6 Punkten an (46–48), während ein Wert unterhalb der Schwelle von 30 oder 34 Punkten mit einer schwerwiegenden Fatigue assoziiert ist (48–50).

Der Fragebogen umfasst 13 Items, die die vom Patienten selbst berichtete Fatigue und deren Einfluss auf alltägliche Aktivitäten und die Funktionsfähigkeit innerhalb der letzten sieben Tage erfassen. Veränderungen von mindestens 8 Punkten entsprechen den vom IQWiG als spürbare Veränderung definierten 15 % und werden im Rahmen der Responderanalysen als Schwellenwert betrachtet (51).

Der Fragebogen wurde bereits für zahlreiche chronische Krankheiten wie systemische Lupus erythematodes, HIV/AIDS, Multiple Sklerose, Rheumatoide Arthritis, Psoriasis-Arthritis, chronisch-entzündliche Darmerkrankungen, Parkinsonkrankheit und Eisenmangelanämie validiert (52–55). Darüber hinaus bildet die FACIT-Fatigue-Skala relevante und wichtige Symptome, das alltägliche Funktionsniveau sowie den Gesundheitszustand und die Lebensqualität von PNH-Patienten adäquat ab (42). Zudem wurde der Fragebogen bereits

erfolgreich in anderen Verfahren in der vorliegenden Indikation eingesetzt (56–58) und als validiertes Instrument im Anwendungsgebiet anerkannt (12, 59).

Damit ist der Endpunkt Fatigue, gemessen anhand der FACIT-Fatigue-Skala, als ein valider und patientenrelevanter Endpunkt anzusehen. Die Erhebung in der COMMODORE 2 und COMMODORE 1 erfolgte identisch.

### **Verträglichkeit**

Unerwünschte Ereignisse (UE) sind jegliche nachteiligen oder unbeabsichtigten medizinischen Ereignisse bei Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben, unabhängig von einem kausalen Zusammenhang mit der Behandlung. UE können eine direkte Übertragung der Morbidität (Beschwerden und Komplikationen) auf in klinischen Studien messbare Endpunkte sein. In der Kategorie Verträglichkeit sind in erster Linie Aspekte für die Nutzenbewertung zu berücksichtigen, die für die Betroffenen direkt erfahrbar sind und daher als patientenrelevant erachtet werden können. UE wurden gemäß Medical dictionary for regulatory activities (MedDRA, Version 25.1) kodiert. Die UE wurden nach Häufigkeit und ihrem Grad gemäß Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)-Grad des National Cancer Instituts (NCI) (Version 5.0) dargestellt.

Die Verträglichkeit wird anhand verschiedener UE-Analysen bewertet. Die Darstellung allgemeiner, patientenrelevanter und therapeutisch bedeutsamer UE erlaubt eine möglichst umfassende Charakterisierung der Verträglichkeit von Crovalimab.

#### ***Generelle Verträglichkeit***

Die Beurteilung der generellen Verträglichkeit leitet sich aus folgenden Analysen ab:

- Patienten mit (jeglichem) UE
  - Patienten mit  $UE \geq$  Grad 3
  - Patienten mit UE Grad 3
  - Patienten mit UE Grad 4
  - Patienten mit UE Grad 5
- Patienten mit SUE
- Patienten mit Behandlungsabbruch aufgrund eines UE

#### ***Spezifische Verträglichkeit***

Die Beurteilung der spezifischen Verträglichkeit leitet sich aus folgenden Analysen ab:

- Patienten mit einem UE von besonderem Interesse (AESI, Adverse event of special interest)

- Typ-III-Hypersensitivitätsreaktion (Typ-III-Immunkomplex-Reaktion)
- Patienten mit einem ausgewählten UE (Selected adverse event)
  - Reaktionen an der Injektionsstelle
  - Reaktionen in Zusammenhang mit einer Infusion
  - Infektionen einschließlich Meningokokken-Meningitis
  - Hypersensitivitätsreaktionen abgesehen vom Typ III

In den Studien COMMODORE 2 und COMMODORE 1 wird eine identische Operationalisierung verwendet. Für detaillierte Informationen zur Operationalisierung der dargestellten patientenrelevanten Endpunkte der generellen und spezifischen Verträglichkeit wird auf Abschnitt 4.3.1.3.5 verwiesen.

### **Supportive Endpunkte**

Wie unter 4.2.1 beschrieben, erfüllen die beiden Endpunkte TSQM-9 und EORTC IL 40, die formalen Kriterien der Patientenrelevanz nicht. Da sie jedoch ein wichtiges Kriterium für eine patientenindividuelle Therapieentscheidung bilden, werden sie ergänzend dargestellt.

#### ***TSQM-9***

Der TSQM-9 dient der Erhebung der Patientenzufriedenheit mit der verabreichten Medikation und ist eine Kurzform des TSQM Fragebogens. Basierend auf neun Fragen werden im TSQM-9 die Domänen Wirksamkeit, Anwendungsfreundlichkeit und Gesamtzufriedenheit erhoben (60). In den einzelnen Domänen, nimmt der Patient Bewertungen auf einer 5- oder 7-Punkte Likert Skala vor (60). Anhand der Bewertungen werden Summen berechnet, wobei in jeder Domäne Werte von 0 bis 100 erreicht werden können. Höhere Werte stehen für eine höhere Zufriedenheit mit der Behandlung (60). Der TSQM-9 wurde in der COMMODORE 2 und der COMMODORE 1 ausschließlich zu Woche 13 und Woche 25 erhoben. Aufgrund der nicht erhobenen Ausgangswerte wird der Score im Rahmen dieses Dossiers als supportiver Endpunkt geführt. Die Behandlungszufriedenheit der Patienten hängt unter anderem von der Verabreichungsform ab (6–8, 61). Daher werden die Ergebnisse des TSQM-9 aufgrund ihrer Bedeutung hinsichtlich der individuellen Therapieentscheidung supportiv dargestellt.

#### ***EORTC IL 40***

Zur Erhebung der krankheitsspezifischen Symptomatik wurde in den COMMODORE-Studien der EORTC IL 40 Fragebogen angewendet. Dieser umfasst acht Fragen zur Erhebung von sechs relevanten Symptomen im Zusammenhang mit PNH aus der EORTC IL (62). Die Erhebung des Fragebogens dient dazu, die Schwere der ausgewählten krankheitsspezifischen Symptome Dysphagie, Schmerzen in der Brust, Abdominalschmerz, Dyspnoe, Kopfschmerzen sowie erektile Dysfunktion zu bewerten (42, 45). Die Bewertung der Fragen erfolgt auf einer 4-Punkte Skala von „überhaupt nicht“ bis „sehr“. Für die einzelnen Domänen werden die Werte auf eine Skala von 0 bis 100 transformiert. Höhere Werte stehen für eine höhere

Symptombelastung. Es wurde eine Veränderung von 15 Punkten analysiert. Die Erhebung der PNH relevanten Symptomatik in den Studien COMMODORE 2 und COMMODORE 1 war identisch.

### **Analysepopulationen**

Folgende Analysepopulationen werden im vorliegenden Dossier berichtet:

**Primäre Analysepopulation (PAP):** Die Analysepopulation für die Wirksamkeitsendpunkte umfasst für beide Studien (COMMODORE 2 und COMMODORE 1) alle Patienten mit PNH aus den randomisierten Studienarmen A und B, die zum Zeitpunkt des klinischen Datenschnitts (CCOD, Clinical cut-off date) mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die mindestens ein gültiger LDH-Wert durch das Zentrallabor vorliegt, der nach der ersten i.v. Infusion im Rahmen der geplanten Behandlung erhoben wurde.

**Verträglichkeitspopulation:** Die Analysepopulation für die Endpunkte der Verträglichkeit umfasst für beide Studien (COMMODORE 2 und COMMODORE 1) alle Patienten mit PNH aus den randomisierten Studienarmen A und B, die zum Zeitpunkt des CCOD mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

### **Statistische Analyse/Analysen auf Studienebene**

Die Ergebnisse werden generell durch geeignete Effektschätzer, das zugehörige zweiseitige 95 %-Konfidenzintervall (KI) und p-Werte dargestellt. Für die Endpunkte wurden - bei ausreichender Fall- und Ereigniszahl zu Studienbeginn - zusätzlich zur Variable „Behandlungsarm“ auch die bei der Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren zur Schätzung der Effekte einbezogen.

Für die COMMODORE 2 wurden folgende Stratifizierungsfaktoren einbezogen:

- aktuellster gemessener, lokal bestimmter LDH-Wert [ $\geq 2$  bis  $\leq 4$ -facher ULN vs.  $> 4$ -facher ULN]
- Transfusionshistorie [0 vs.  $> 0$  bis  $\leq 6$  vs.  $> 6$  pRBC-Einheiten, verabreicht innerhalb von 6 Monaten vor Randomisierung],

Für die COMMODORE 1 wurde folgender Stratifizierungsfaktor einbezogen:

- Transfusionshistorie [ja vs. nein innerhalb von 12 Monaten vor Randomisierung]

Da für alle Verträglichkeitsendpunkte zum Teil sehr geringe Ereignisraten vorlagen, wurde auf die Stratifizierung verzichtet, um die Konvergenz der statistischen Modelle sicherzustellen. Aufgrund der zum Teil kleinen Fall- und Ereigniszahl wurde auch bei den Subgruppenanalysen auf die Stratifizierung verzichtet, um die Konvergenz der statistischen Modelle sicherzustellen.

### ***Time-to-Event-Analysen***

Time-to-Event (TTE)-Analysen wurden mit einem Cox-Regressionsmodell analysiert. In dem Modell für die Wirksamkeitsendpunkte wurden neben dem Behandlungsarm auch die bei der Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren (siehe Abschnitt Statistische Analyse/Analysen auf Studienebene) berücksichtigt. Zur Quantifizierung des Behandlungseffekts wurden jeweils das HR und das zugehörige 95 %-KI dargestellt. Zusätzlich wurden p-Werte basierend auf dem zweiseitigen Log-Rank-Test dargestellt. Kaplan-Meier-Kurven einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko (zu mehreren Zeitpunkten) wurden erstellt. Zudem wurden das 25 %-Quantil und das 50 %-Quantil (mediane Überlebenszeit) der TTE-Verteilung mit zugehörigen 95 %-KI aus dem Kaplan-Meier-Schätzer berechnet und dargestellt. Die Berechnungen wurden in SAS<sup>®</sup> mit Hilfe der Prozeduren PHREG und LIFETEST vorgenommen.

### ***Analyse binärer Endpunkte***

Zum Vergleich binärer Endpunkte wurden jeweils die relativen und absoluten Effektmaße (gewichtete Risikoreduktion [GRR], Odds ratio [OR], relatives Risiko [RR]) und die zugehörigen 95 %-KI berechnet und dargestellt (51). Diese Effektmaße wurden modellbasiert z. B. unter Anwendung eines logistischen Regressionsmodells ermittelt.

Die inhaltliche und statistische Interpretation der binären Endpunkte basiert auf dem relativen Risiko. Der p-Wert wird analog zum CSR für die gewichtete Risikoreduktion (GRR) angegeben und basiert auf dem Cochran-Mantel-Haenszel Test (63). Die statistischen Auswertungen wurden in SAS<sup>®</sup> mit Hilfe der Prozeduren FREQMH, GENMOD, LOGISTIC und RESPDIF durchgeführt.

### ***Analyse patientenberichteter Endpunkte***

Für die patientenberichteten Endpunkte (PRO, Patient-reported outcome) wurden Responder-Analysen durchgeführt d. h. es wurde eine Änderung auf Individualebene vom Ausgangswert bis Woche 25 um die Minimal important difference (MID) analysiert (siehe Analyse binärer Endpunkte). Imputationsregeln für fehlende Werte fanden keine Anwendung. Wegen der vergleichbaren Beobachtungsdauer in beiden Behandlungsarmen wurde eine zeit-adjustierende Auswertung (z. B. TTE-Analyse) als nicht erforderlich erachtet. Zusätzlich wurde die mittlere Veränderung der Scores über die Zeit anhand von Mittelwert-Plots (Mean Plots) und mittels Mixed effect model with repeated measures (MMRM) untersucht. Im MMRM-Modell wurden die Faktoren „Treatment“, „Visit“, „Treatment-by-visit-interaction“ und „Baseline value“ berücksichtigt und es erfolgte eine Adjustierung nach den Stratifikationsfaktoren. Eine unstrukturierte Kovarianzmatrix wurde verwendet.

### ***Analyse von Verträglichkeitsendpunkten***

Die Häufigkeit des Auftretens der einzelnen Verträglichkeitsendpunkte in den beiden Behandlungsarmen wurde mit relativen und absoluten Effektmaßen verglichen (GRR, OR, RR). Eine Adjustierung nach den bei der Randomisierung verwendeten Stratifikationsfaktoren erfolgte für Verträglichkeitsendpunkte generell nicht. Wegen der vergleichbaren

Beobachtungsdauer in beiden Behandlungsarmen wurde eine zeit-adjustierende Auswertung (z. B. TTE-Analyse) als nicht erforderlich erachtet.

#### ***Methodik zur Subgruppenanalyse (Interaktionstestberechnung)***

Für die Subgruppen, welche für die Bewertung des Zusatznutzens relevant waren, wurden Tests auf Interaktionen (Likelihood Ratio Test) durchgeführt. Diese Tests wurden für die TTE-Analysen in SAS<sup>®</sup> mit Hilfe der Prozedur PHREG durchgeführt. Die Interaktionstests für das RR wurden auch in SAS<sup>®</sup> mit Hilfe der Prozedur GENMOD durchgeführt. Die Subgruppenkategorie „Unknown“ wurde für die Berechnung des p-Wertes ausgeschlossen. Die Effektschätzer in den Subgruppenkategorien wurden in SAS<sup>®</sup> berechnet, indem die Subgruppen mit einem BY Statement in das jeweilige Modell ergänzt wurden.

#### **4.2.5.3 Meta-Analysen**

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung<sup>5</sup> erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In

---

<sup>5</sup> Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet<sup>6</sup> werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität<sup>7,5</sup> erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik  $\geq 0,05$ ), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

*Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Nicht zutreffend.

#### 4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

*Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Nicht zutreffend.

---

<sup>6</sup> Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

<sup>7</sup> Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.



#### 4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.6).

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

*Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Subgruppenanalysen werden für sämtliche Hauptanalysen, die für die Bewertung des Zusatznutzens in Abschnitt 4.4.2 herangezogen werden, dargestellt und beziehen sich auf patientenrelevante Endpunkte der Wirksamkeit, der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL, Health-related quality of life) sowie der generellen Verträglichkeit, d. h. für die Gesamtraten UE, für UE vom NCI CTCAE Grad 3–5, Grad 3, 4 und 5, für SUE sowie

Behandlungsabbrüche aufgrund UE. Ergänzend werden auch für die spezifische Verträglichkeit Subgruppenanalysen in Anhang 4-G dargestellt.

Das Thema Subgruppen und mögliche Effektmodifikationen wird im vorliegenden Dossier hinsichtlich folgender Aspekte betrachtet:

- 1) Untersuchte Subgruppen mit Rationale für deren Auswahl
- 2) Identifizierung von Subgruppen mit konsistenten Effekten, Herleitung via kombinatorischer Überlegungen zu Interaktionstests bei Subgruppen
- 3) Medizinisch-biologische Rationale für Subgruppen, die signifikante Interaktionstests liefern (konsistenter Effekt)

### **Untersuchte Subgruppen mit Rationale**

Im Rahmen dieses Dokuments wurden als Subgruppenmerkmale für die Wirksamkeits- und PRO-Endpunkte bei der COMMODORE 2-Studie zum einen die im Studienprotokoll definierten und bei der Randomisierung angewandten Stratifizierungsfaktoren („LDH-Wert“ und „pRBC Transfusionen in den vergangenen 6 Monaten“) berücksichtigt sowie die zusätzlich im Protokoll oder SAP für Subgruppenanalysen präspezifizierten Variablen:

- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)\*
- Transfusionshistorie (0 vs. > 0 bis ≤ 6 vs. > 6 pRBC-Einheiten, verabreicht innerhalb von sechs Monaten vor Randomisierung)
- Geografische Region (Japan/ asiatisch pazifischer Raum vs. Amerika/ Europa)\*
- Eculizumab Verfügbarkeit (ja vs. nein)
- Ethnizität (dunkelhäutig oder afroamerikanisch vs. kaukasisch vs. asiatisch vs. unbekannt)
- LDH-Wert (≥ 2 bis ≤ 4-facher ULN vs. > 4-facher ULN)
- Aplastische Anämie (ja vs. nein)
- Körpergewicht zu Baseline (< 100 kg vs. ≥ 100 kg)\*

\*angepasste Kategorisierung im vorliegenden Dossier im Vergleich zum SAP.

In der COMMODORE 1 waren keine Subgruppenvariablen präspezifiziert. Daher wurden in diesem Dossier für die Subgruppenanalysen der Wirksamkeits- und PRO-Endpunkte die nach SGB V relevanten Merkmale sowie zusätzlich weitere medizinisch interessante Merkmale verwendet:

- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)
- Transfusionshistorie (pRBCs verabreicht innerhalb von 12 Monaten vor Randomisierung: ja vs. nein)

- Geografische Region (Japan/ asiatisch pazifischer Raum vs. Amerika/ Europa)
- Aplastische Anämie (ja vs. nein)
- Körpergewicht zu Baseline ( $< 100$  kg vs.  $\geq 100$  kg)

Bei beiden Studien wurden für die Verträglichkeitsendpunkte ausschließlich die nach SGB V relevanten Subgruppen auf mögliche Effektmodifikationen untersucht.

Die Begründungen für die Wahl der Subgruppen und der jeweiligen Trennpunkte werden nachfolgend ausgeführt.

### **SGB V Subgruppen**

#### ***Geschlecht***

Die Untersuchung der Studienergebnisse im Hinblick auf geschlechtsspezifische Unterschiede wird vom G-BA gefordert. Bei der Subgruppe Geschlecht wurde zwischen „männlich“ und „weiblich“ unterschieden.

#### ***Alter***

Die Untersuchung der Studienergebnisse im Hinblick auf altersspezifische Unterschiede wird ebenfalls vom G-BA gefordert. Die im SAP definierten Trennpunkte liegen in der COMMODORE 2-Studie bei  $< 18$  Jahre vs. 18 bis  $< 65$  Jahre vs.  $\geq 65$  Jahre. Da lediglich zwei 17-jährige Patienten dieser Studie in die erste Kategorie fallen, wurde im Dossier umkategorisiert und nur der Trennpunkt 65 Jahre benutzt.

Für die COMMODORE 1-Studie wurde diese Kategorisierung übernommen.

#### ***pRBC Transfusionen in den vergangenen Monaten als Maß der Krankheitsschwere bzw. des Krankheitsstadiums***

Vorangegangene pRBC Transfusionen waren in beiden Studien ein Stratifizierungsfaktor für die Randomisierung, da ihrer Ausprägung ein starker prädiktiver Wert für das Auftreten von BTH zugeschrieben wurde. Die Vermeidung von Transfusionen stellt einen patientenrelevanten Endpunkt der Morbidität dar (siehe Abschnitt 4.2.5.2). Somit ist die Anzahl an pRBC Transfusionen vor der Randomisierung ein geeignetes Maß für die Krankheitsschwere im Rahmen der Nutzenbewertung (12).

In der COMMODORE 2-Studie wurde dafür die Häufigkeit von pRBC Transfusionen in den vergangenen sechs Monaten (Kategorien: 0 Einheiten vs.  $> 0$  bis  $\leq 6$  Einheiten vs.  $> 6$  Einheiten) verwendet.

In der COMMODORE 1-Studie wurde das Auftreten von pRBC Transfusionen in den vergangenen zwölf Monaten (Kategorien: ja vs. nein) betrachtet.

### ***Geografische Region***

Im Hinblick auf Zentrums- und Ländereffekte erfolgten keine Subgruppenanalysen, da die Darstellung von Zentrums- und Ländereffekten in internationalen und multizentrischen Studien aus folgenden Gründen nicht sinnvoll ist:

- **Zentrumseffekt:** Bei einem hohen Anteil kleiner Zentren (d. h. mit wenigen Patienten) kommt es vielfach zu zufälligen bzw. wenig belastbaren Effekten. Zudem können Zentren zum Teil sehr heterogen sein (niedergelassener Arzt vs. große Klinik mit vielen unterschiedlichen Sub-Prüfärzten) und daher nicht als gleichwertig betrachtet werden (64).
- **Ländereffekt:** Bei einem hohen Anteil kleiner Länder (d. h. mit wenigen Patienten) kommt es vielfach zu zufälligen bzw. wenig belastbaren Effekten. Der Anteil der Patienten, die in einzelnen Ländern rekrutiert werden, hängt von der Rekrutierungsgeschwindigkeit und der Anzahl der teilnehmenden Zentren ab, sodass in internationalen Studien in einzelnen Ländern häufig nur sehr wenige Patienten vertreten sind (64).

Ist der Anteil kleiner Zentren bzw. Länder mit wenigen Patienten hoch, wird ein Fokus auf diese als nicht sinnvoll erachtet (64). Für eine belastbare Analyse müssen ausreichend hohe Patientenzahlen vorhanden sein, um gesicherte Aussagen über mögliche Unterschiede zu machen. Speziell in Studien mit erwartungsgemäß kleinen Zentren, die überwiegend wenige Patienten pro Zentrum aufweisen, sollte deshalb ein „Pooling“ von Zentren präspezifiziert werden und verblindet erfolgen. Die Regeln für ein Pooling sollten zum Ziel haben, Homogenität für wichtige Einflussfaktoren auf die Messung und das Ergebnis der Primärvariablen zu erhalten (64). Ein Pooling von kleinen Zentren über verschiedene geografische oder politische Einheiten hinweg, bei gleichzeitiger Beibehaltung großer Zentren, ist deshalb nicht angebracht. Ein Pooling auf der Ebene „geografische Region“ hingegen ist nicht nur in der International Conference on Harmonization (ICH) E9 angelegt, sondern auch sinnvoll, wenn diese Regionen in sich homogen hinsichtlich wichtiger Einflussfaktoren sind. In den untersuchten Studien waren viele kleine Zentren beteiligt. So gibt es in der COMMODORE 2-Studie kein Zentrum und lediglich ein Land mit mehr als zehn Patienten pro Behandlungsarm. In der COMMODORE 1-Studie gibt es weder ein Zentrum noch ein Land mit mehr als zehn Patienten pro Behandlungsarm. Ein Pooling unter der Ebene von Regionen ist zwar möglich, eine gesonderte Auswertung nach Zentrums- und Ländereffekten aufgrund der hohen Zentrenzahl mit jeweils wenigen Patienten aber weder sinnvoll noch belastbar interpretierbar (Tabelle 4-3). Daher wurde im vorliegenden Dossier für beide Studien ein Pooling auf Ebene der geografischen Region durchgeführt, welches die in der COMMODORE 2 präspezifizierten Regionen nach den oben beschriebenen Regeln geeignet zusammenfasst (Japan / restlicher asiatisch pazifischer Raum, Nordamerika / Zentral- und Südamerika / Europa). Die gewählten Regionen sind nach medizinischen Überlegungen homogen im Hinblick auf die Behandlungseffekte, wodurch gegebenenfalls der Einfluss unterschiedlicher Versorgungssituationen untersuchbar wird.

Tabelle 4-3: Darstellung der Anzahl von Zentren, Ländern und Regionen der Studien COMMODORE 2 und COMMODORE 1 in den Kategorien gesamt, < 10 Patienten in mindestens einem Arm bzw.  $\geq 10$  Patienten in allen Armen

| Kategorie                | Zentrum |       |                            | Länder |       |                            | Region |       |                            |
|--------------------------|---------|-------|----------------------------|--------|-------|----------------------------|--------|-------|----------------------------|
|                          | n       | %     | % randomisierter Patienten | n      | %     | % randomisierter Patienten | n      | %     | % randomisierter Patienten |
| <b>COMMODORE 2</b>       |         |       |                            |        |       |                            |        |       |                            |
| Gesamt                   | 66      | 100,0 | 100,0                      | 25     | 100,0 | 100,0                      | 2      | 100,0 | 100,0                      |
| < 10                     | 66      | 100,0 | 100,0                      | 24     | 96,0  | 62,3                       | 0      | 0,0   | 0,0                        |
| $\geq 10$                | 0       | 0,0   | 0,0                        | 1      | 4,0   | 37,7                       | 2      | 100,0 | 100,0                      |
| <b>COMMODORE 1</b>       |         |       |                            |        |       |                            |        |       |                            |
| Gesamt                   | 52      | 100,0 | 100,0                      | 20     | 100,0 | 100,0                      | 2      | 100,0 | 100,0                      |
| < 10                     | 52      | 100,0 | 100,0                      | 20     | 100,0 | 100,0                      | 1      | 50,0  | 17,4                       |
| $\geq 10$                | 0       | 0,0   | 0,0                        | 0      | 0,0   | 0,0                        | 1      | 50,0  | 82,6                       |
| Quelle: siehe Anhang 4-G |         |       |                            |        |       |                            |        |       |                            |

## Weitere Subgruppen

### *Aplastische Anämie*

Die Subgruppenvariable „Aplastische Anämie“ (AA) beinhaltet das Ergebnis der Anamnese über das Vorliegen einer AA und war in der COMMODORE 2-Studie präspezifiziert. Zwischen der PNH und der AA besteht sowohl klinisch als auch pathologisch eine enge Verbindung. Die Anamnese einer AA stellt den einzigen bekannten Risikofaktor für das Auftreten einer PNH dar. So entwickeln zwischen 10 und 20 % aller AA-Patienten im Laufe ihres Lebens eine klinisch relevante PNH. Das Vorhandensein eines PNH-Klons bei AA-Patienten gilt dabei heute als Nachweis eines immunologisch bedingten Geschehens der Knochenmarksinsuffizienz (erworbene AA).

Aufgrund ihrer besonderen medizinischen Relevanz wurde diese Subgruppe in der COMMODORE 1-Studie post-hoc untersucht.

### *Körpergewicht*

Das Körpergewicht war eine in der COMMODORE 2-Studie vorab spezifizierte Subgruppenvariable. Bei der Anwendung von Crovalimab muss entsprechend der Fachinformation das Körpergewicht berücksichtigt und die Dosierung ab 100 kg erhöht werden. Von daher stellt diese Variable einen potenziellen Effektmodifikator dar. Um eine ausreichende Patientenzahl in den verschiedenen Kategorien zu gewährleisten, wurden zwei der drei (40 bis < 60 kg vs. 60 bis < 100 kg vs.  $\geq 100$  kg) im SAP präspezifizierten Kategorien zusammengefasst, so dass in diesem Dossier die Ausprägungen „< 100 kg“ und „ $\geq 100$  kg“ berücksichtigt werden.

Da diese Vorgabe aus der Fachinformation für beide Teilpopulationen gilt, wurde diese Subgruppe in der COMMODORE 1-Studie post-hoc untersucht.

### ***Verfügbarkeit von Eculizumab***

Die Verfügbarkeit von Eculizumab war eine in der COMMODORE 2-Studie präspezifizierte Subgruppenvariable. Die Variable wurde gewählt, da C5-Inhibitoren nicht in allen Ländern zur Verfügung stehen und die Verfügbarkeit von Eculizumab daher als potenzieller Effektmodifikator untersucht wird.

Da eine Vorbehandlung mit Eculizumab in der COMMODORE 1-Studie ein Einschlusskriterium war, wäre die Verfügbarkeit von Eculizumab keine sinnvolle Subgruppenvariable und wurde daher für die COMMODORE 1-Studie nicht berücksichtigt.

### ***Ethnizität***

Die Ethnizität war eine in der COMMODORE 2-Studie präspezifizierte Subgruppenvariable. Die im SAP definierten Ausprägungen waren „asiatisch“, „schwarz oder afroamerikanisch“, „kaukasisch“ und „unbekannt“.

### ***LDH-Wert***

Der LDH-Wert war ein in der COMMODORE 2-Studie verwendeter Stratifizierungsfaktor für die Randomisierung. Anhand des LDH-Wertes wird die Hämolyseaktivität gemessen und ist somit ein klinisches Maß zur Messung der Krankheitsaktivität. Erhöhte LDH-Level gehen mit mehr Symptomatik, erhöhtem Thromboserisiko und allgemein höherem Mortalitätsrisiko einher. Patienten, die behandlungsnaiv sind, weisen entsprechend höhere LDH-Werte auf.

Dementsprechend wurde eine potenzielle Effektmodifikation durch diese Variable mit den Ausprägungen „ $\geq 2$  bis  $\leq 4$  x ULN“ und „ $> 4$  x ULN“ untersucht.

### ***Methodik zur Subgruppenanalyse (Interaktionstestberechnung)***

Für die Subgruppen, welche für die Bewertung des Zusatznutzens relevant waren, wurden Tests auf Interaktionen (Likelihood Ratio Test) durchgeführt. Diese Tests wurden für die TTE-Analysen in SAS<sup>®</sup> mit Hilfe der Prozedur PROC PHREG durchgeführt. Die Interaktionstests für das RR wurden auch in SAS<sup>®</sup> mit Hilfe der Prozedur PROC GENMOD durchgeführt. Die Subgruppenkategorie „unbekannt“ wurde für die Berechnung des p-Wertes ausgeschlossen. Die Effektschätzer in den Subgruppenkategorien wurden in SAS<sup>®</sup> berechnet, indem die Subgruppen mit einem BY Statement in das jeweilige Modell ergänzt wurden.

Für eine belastbare Analyse über mögliche Unterschiede der Behandlungseffekte bei verschiedenen Subgruppen muss eine ausreichend hohe Patientenzahl vorhanden sein. Daher wurden Subgruppen und entsprechend Tests auf Interaktion nur dann in den kombinatorischen Überlegungen berücksichtigt, wenn die Subgruppenkategorien über alle Studienarme hinweg jeweils mindestens zehn Patienten umfassen und jeweils mindestens zehn Ereignisse aufgetreten sind.

## **Kombinatorische Überlegungen zu Interaktionstests bei Subgruppen**

### ***Interaktionstests für Subgruppen***

Im Anschluss an die Darstellung potenzieller Subgruppeneffekte gemäß den Ergebnissen der oben beschriebenen Interaktionstests, erfolgt die inhaltliche Prüfung a) auf Konsistenz der Interaktionen mittels kombinatorischer, statistischer Aspekte und b) bezüglich der medizinisch-biologischen Relevanz.

*ad a)*

- Konsistenz der (signifikanten) Ergebnisse über einzelne Endpunkte hinweg
- Gleichgerichtete Effekte in den Kategorien der Subgruppen
- Umfang der verfügbaren Information (z. B. limitierte Anzahl von zeitabhängigen Ereignissen bei bestimmten Subgruppen)

*ad b)*

- Vorhandensein einer medizinischen Rationale, um eine inhaltlich korrekte Interpretation zu gewährleisten.

Die Anzahl der inhaltlich sinnvollen Interaktionstests lässt sich wie folgt darstellen (siehe Tabelle 4-4):

Tabelle 4-4: Anzahl berücksichtigter Interaktionstests

|  | Wirksamkeit | PRO        | Verträglichkeit | Insgesamt  |
|--|-------------|------------|-----------------|------------|
| <b>COMMODORE 2</b>   |             |            |                 |            |
| Anzahl der Endpunkte   | 4           | 5          | 7               | 16         |
| Anzahl der Subgruppen  | 9           | 9          | 4               | -          |
| Durchführbare Subgruppenanalysen maximal   | <b>36</b>   | <b>45</b>  | <b>28</b>       | <b>109</b> |
| Durchgeführte Subgruppenanalysen <sup>a</sup>  | <b>8</b>    | <b>28</b>  | <b>7</b>        | <b>43</b>  |
| Anzahl erwarteter falsch positiver Testergebnisse bei $\alpha = 0,05$  | <b>0,4</b>  | <b>1,4</b> | <b>0,4</b>      | <b>2,2</b> |
| <b>COMMODORE 1</b>   |             |            |                 |            |
| Anzahl der Endpunkte   | 4           | 5          | 7               | 16         |
| Anzahl der Subgruppen  | 6           | 6          | 4               | -          |
| Durchführbare Subgruppenanalysen maximal   | <b>24</b>   | <b>30</b>  | <b>28</b>       | <b>82</b>  |
| Durchgeführte Subgruppenanalysen <sup>a</sup>  | <b>3</b>    | <b>0</b>   | <b>3</b>        | <b>6</b>   |
| Anzahl erwarteter falsch positiver Testergebnisse bei $\alpha = 0,05$  | <b>0,2</b>  | <b>0,0</b> | <b>0,2</b>      | <b>0,3</b> |
| a: Auf Berücksichtigung von nicht interpretierbaren Subgruppenanalysen wurde verzichtet. Subgruppen waren nicht interpretierbar, wenn (i) in einer Subgruppenkategorie insgesamt weniger als 10 Patienten beobachtet wurden und/oder weniger als 10 Ereignisse beobachtet wurden, (ii) wenn der Interaktionstest nicht ermittelbar war oder (iii) wenn der Effektschätzer und das zugehörige KI nicht ermittelbar waren. Diese Analysen hätten einzig eine Beschreibung der Häufigkeiten der Ereignisse in den Subgruppenkategorien eines Behandlungsarms als Information. |             |            |                 |            |
| PRO: Patient-reported outcomes (patientenberichteter Endpunkt)   |             |            |                 |            |

Damit ergeben sich insgesamt 43 (COMMODORE 2) bzw. sechs (COMMODORE 1) medizinisch relevante und hinsichtlich der Fallzahlen belastbare Einzeltests. Dies entspricht nicht dem ursprünglich geplanten globalen zweiseitigen 5 %-Signifikanzniveau, sondern gemäß  $\alpha^* = 1 - (1 - \alpha)^k$  mit ( $\alpha = 0,05$  [zweiseitig] und  $k = \text{Anzahl der Vergleiche}$ ) einem Niveau von mehr als 88 % bzw. 26 %. Entsprechend beträgt die Wahrscheinlichkeit von mindestens einer falsch positiven Entscheidung mehr als 88 % bzw. 26 % und die erwartete Anzahl falsch positiver Entscheidungen 2,15 bzw. 0,3 Fälle. Aufgrund der vergleichsweise geringen erwarteten Anzahl für falsch positive Tests werden im Folgenden alle signifikanten Interaktionen betrachtet.

### Medizinisch-biologische Rationale für Subgruppen mit überzufällig häufig signifikanten Interaktionstests

Neben der statistischen Signifikanz muss eine biologische bzw. medizinische Rationale für die Interaktion vorliegen, damit diese als relevant bewertet wird.



Aus dem Verständnis medizinisch-biologischer Zusammenhänge können die in klinischen Studien identifizierten überzufällig häufigen Interaktionen von Ergebnissen mit Effektmodifikatoren in vielen Fällen begründet werden. Jedoch lässt sich nicht jede Interaktion durch eine medizinisch-biologische Rationale erklären. Selbst bei Vorliegen einer „potenziellen“ Rationale muss diese nicht immer zutreffen. Deshalb ist es wichtig, die Gesamtschau aller vorgefundenen Interaktionen zu betrachten und zu prüfen, ob sich ein vermuteter medizinisch-biologischer Zusammenhang auch konsistent über alle Ergebnisse in diesem Kontext hinweg erklären lässt.

#### 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen<sup>8</sup>. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche<sup>9</sup> oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)<sup>10</sup> und Rücker (2012)<sup>11</sup> vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist<sup>12</sup>.

---

<sup>8</sup> Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: [http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202\\_IQWIG\\_GMDS\\_IBS\\_DR.pdf](http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf).

<sup>9</sup> Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.

<sup>10</sup> Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

<sup>11</sup> Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

<sup>12</sup> Schöttker B, Lühmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades).

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen<sup>13, 14, 15</sup>

*Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:*

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genau Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Nicht zutreffend.

---

<sup>13</sup> Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

<sup>14</sup> Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study *BMJ* 2011; 343 :d4909

<sup>15</sup> Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. *Res Synth Methods* 2013; 4(4): 291-323.

### 4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

#### 4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

##### 4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

###### 4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

*Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:*

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.*

Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie   | Zulassungsstudie (ja/nein) | Sponsor (ja/nein) | Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend) | Studiendauer ggf. Datenschnitt  | Therapiearme            |
|--|----------------------------|-------------------|--|---|-------------------------|
| COMMODORE 2 <sup>a</sup>   | ja                         | ja                | laufend  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 08.10.2020 (erster Studienpatient aufgenommen)</li> <li>• 16.11.2022 (primärer Datenschnitt)</li> <li>• 31.05.2023 (120 Tage Safety Update – nicht präspezifiziert)</li> <li>• 12.03.2024 (ausschließlich für Publikationszwecke)</li> </ul> | Crovalimab, Eculizumab, |
| COMMODORE 1 <sup>a</sup>   | ja                         | ja                | laufend  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 29.09.2020 (erster Studienpatient aufgenommen)</li> <li>• 16.11.2022 (primärer Datenschnitt)</li> <li>• 31.05.2023 (120 Tage Safety Update - nicht präspezifiziert)</li> <li>• 12.03.2024 (ausschließlich für Publikationszwecke)</li> </ul> | Crovalimab Eculizumab   |
| a: : Die Darstellung bezieht sich auf den randomisiert, kontrollierten Vergleich der Studienarme A und B |                            |                   |  |   |                         |

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

Die Informationen bilden den Stand vom 01. Juli 2024 ab. Die Darstellung des Zusatznutzens basiert auf den beiden RCT COMMODORE 2 und COMMODORE 1 (siehe 4.3.1.2.1).

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-5 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studienbezeichnung | Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie |
|--------------------|---|
| Nicht zutreffend   |   |

Der Wirkstoff Crovalimab wurde in weiteren Studien der Firma Roche erprobt. Im Rahmen der COMMODORE 3 Studie (NCT04654468), einer einarmigen Phase III-Studie, wurden therapienaive Patienten mit PNH ab  $\geq 12$  Jahren mit  $\geq 40$  kg Körpergewicht mit Crovalimab zur Erhebung von Wirksamkeits- und Verträglichkeitsendpunkten behandelt (65). Die Studie rekrutierte ausschließlich in China. Im Rahmen der COMPOSER Studie (NCT03157635), einer Phase I/II-Studie wurden unter anderem Daten zur Verträglichkeit und Pharmakokinetik von Crovalimab bei gesunden Freiwilligen sowie bei PNH-Patienten erhoben (66).

Da es sich bei beiden Studien nicht um RCT handelt, werden diese für die Darstellung des Zusatznutzens nicht berücksichtigt.

#### 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.*

*[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]*

*Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

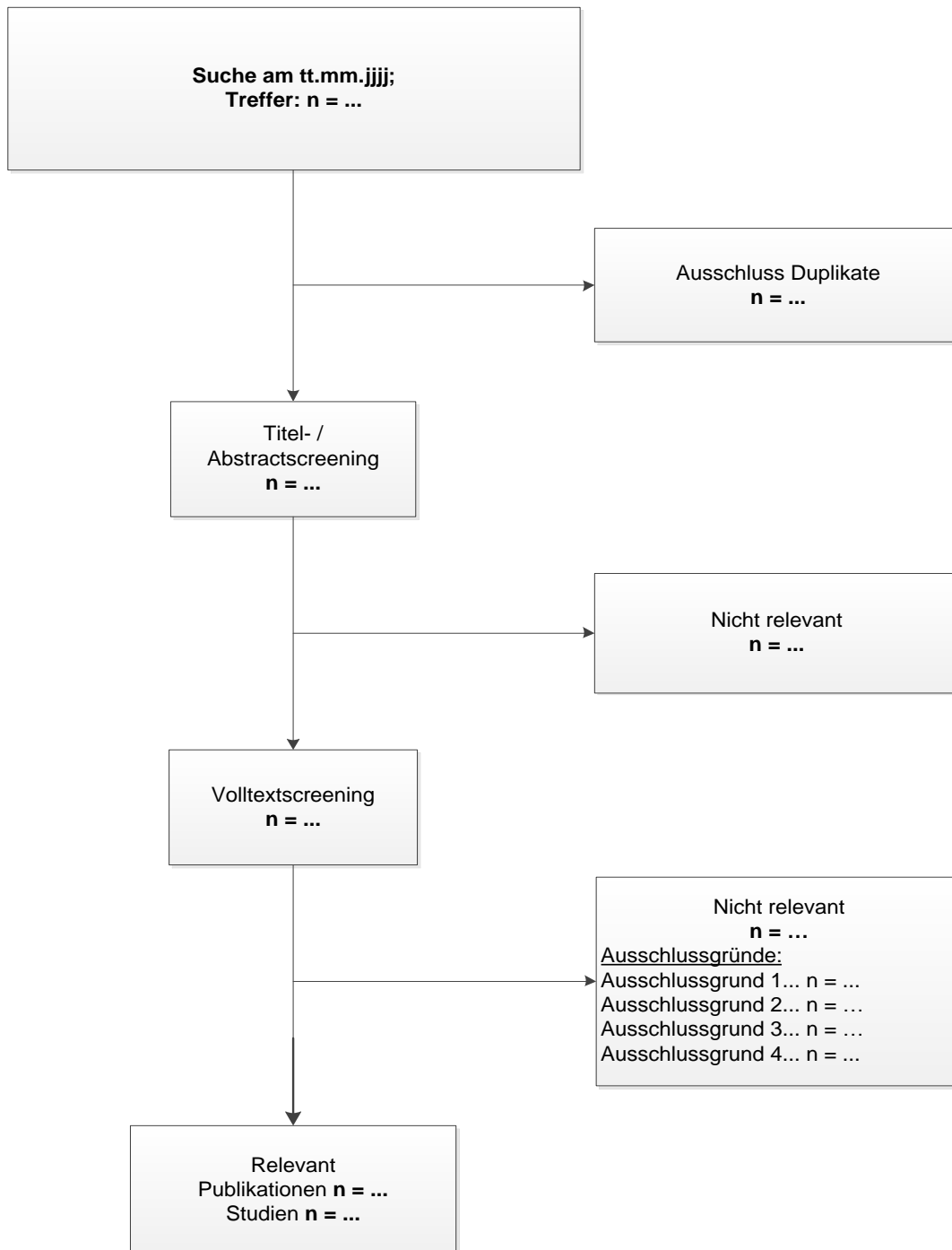


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

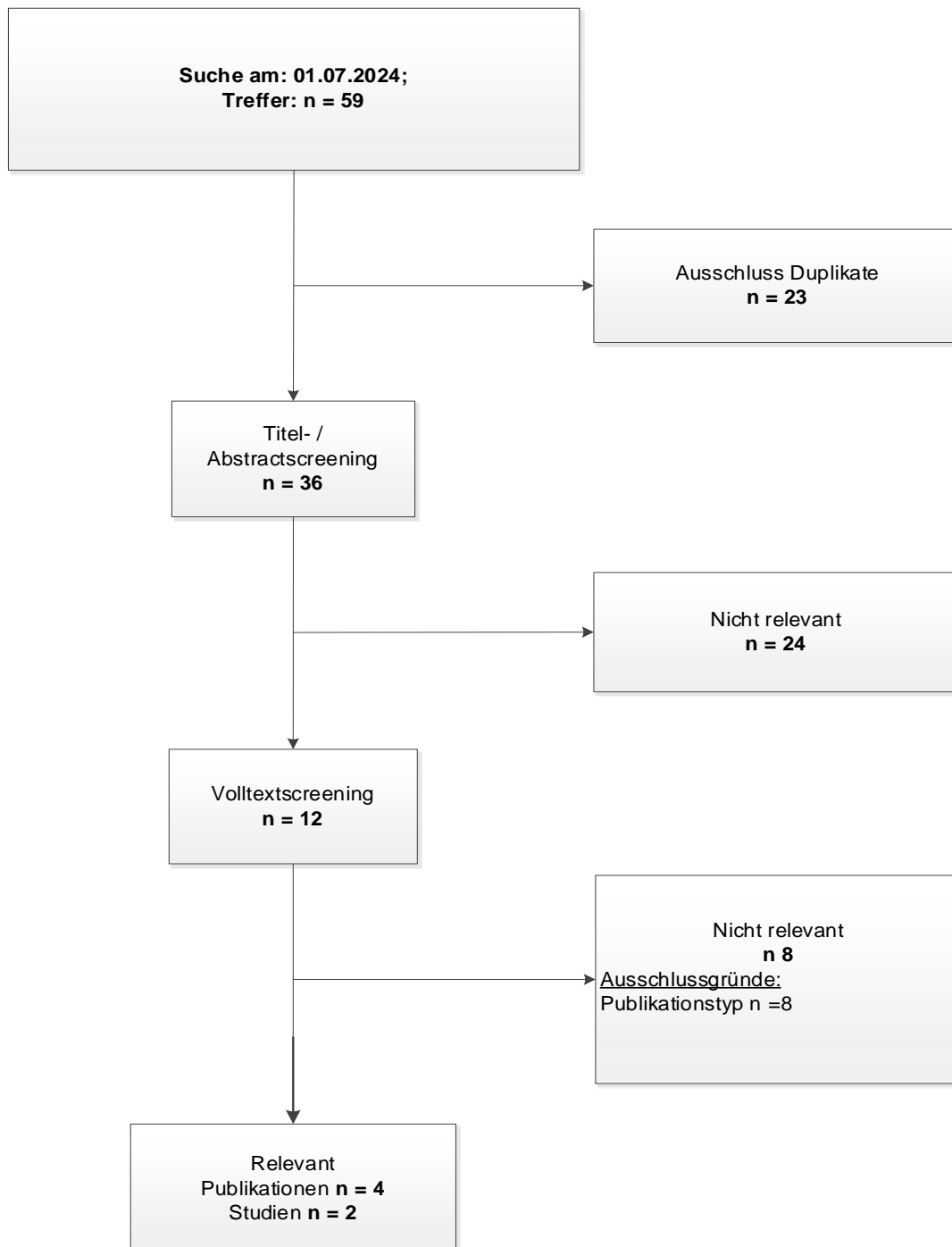


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#### 4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über

*Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-5) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.*

*[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]*

*Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.*

Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie                 | Identifikationsorte<br>(Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate <sup>a</sup> ) | Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein) | Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein) | Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend) |
|------------------------|--|---|---|--|
| COMMODORE 2<br>BO42162 | ClinicalTrials.gov:<br>NCT04434092 (67)  | ja  | ja  | Laufend                                      |
|                        | EU-CTR:<br>2019-004931-21 (68)   |   |   |  |
| COMMODORE 1<br>BO42161 | ClinicalTrials.gov:<br>NCT04432584(69)   | ja  | ja  | Laufend                                      |
|                        | EU-CTR:<br>2020-000597-26(70)  |   |   |  |

a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

Die systematische Studienregisterrecherche zur Identifizierung von RCT mit Crovalimab wurde am 01.07.2024 in den Datenbanken clinicaltrials.gov, EU-CTR und WHO ICTRP durchgeführt. Die anschließende Selektion erfolgte anhand der in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien von zwei Reviewern unabhängig voneinander. Über die Studienregisterrecherche wurden zwei relevante RCT im Anwendungsgebiet identifiziert.

Über die Suche nach Ergebnisberichten im Clinical Data Suchportal der EMA sowie im AMIce (<https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html>) fanden sich darüber hinaus keine relevanten Treffer.

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*



Der Stand der Information aus der Tabelle 4-7 ist der 01.07.2024 (Clinicaltrials.gov, EU-CTR, WHO ICTRP).

#### 4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-5) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-8: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie  | Relevante Quellen <sup>a</sup> | Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein) | Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein) | Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein) |
|---|--------------------------------|---|---|---|
| Nicht relevant  |                                |   |   |   |
| a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA |                                |   |   |   |

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Internetseite des G-BA wurde am 01.07.2024 zu Crovalimab durchsucht. Es wurden keine Treffer gefunden.

#### 4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien

*einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.*

*Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.*

Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie  | Studienkategorie  |   |                          | verfügbare Quellen <sup>a</sup>   |  |   |
|---|---|---|--------------------------|-----------------------------------|--|---|
|   | Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein) | gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein) | Studie Dritter (ja/nein) | Studienberichte (ja/nein [Zitat]) | Register-einträge <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat]) | Publikation und sonstige Quellen <sup>d</sup> (ja/nein [Zitat]) |
| <b>aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)</b>   |   |   |                          |                                   |  |   |
| COMMODORE 2 (BO42612)   | ja  | ja  | nein                     | ja (63)                           | ja (67, 68)                                      | (71–73)   |
| COMMODORE 1 (BO42161)   | ja  | ja  | nein                     | ja (74)                           | ja (69, 70)                                      | (71, 72, 75)  |
| <p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p> |   |   |                          |                                   |  |   |

### 4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#### 4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

*Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.*

Tabelle 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie      | Studiendesign                                  | Population   | Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)   | Studiendauer/ Datenschnitte   | Ort und Zeitraum der Durchführung  | Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte  |
|-------------|--|--|--|---|--|--|
| COMMODORE 2 | RCT, offen, aktiv kontrolliert, multizentrisch | Erwachsene und pädiatrische Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH) und einem Körpergewicht $\geq 40$ kg, die bisher keinen Komplement-inhibitor erhalten haben. | Randomisierte Patienten (Arm A und B)<br>Arm A: Crovalimab (n = 135)<br>Arm B: Eculizumab (n = 69)<br><br>Nicht randomisierte Patienten, deskriptiver Arm C (pädiatrische Patienten)<br>Crovalimab (n = 6) | <b>Behandlung:</b><br><b><u>Crovalimab</u></b><br><b><u><math>\geq 40</math> bis <math>&lt; 100</math> kg</u></b><br><b>Initialdosis: (Woche 1–4):</b><br>Woche 1<br>Tag 1: 1 000 mg i.v.<br>Tag 2: 340 mg s.c.<br>Woche 2, 3 und 4<br>340 mg s.c. (1-mal wöchentlich)<br><b>Erhaltungsdosis (alle 4 Wochen ab Woche 5):</b><br>680 mg s.c.<br><b><u><math>\geq 100</math> kg</u></b><br><b>Initialdosis: (Woche 1–4):</b><br>Woche 1<br>Tag 1: 1 500 mg i.v.<br>Tag 2: 340 mg s.c.<br>Woche 2, 3 und 4<br>340 mg s.c. (1-mal wöchentlich)<br><b>Erhaltungsdosis (alle 4 Wochen ab Woche 5):</b><br>1 020 mg s.c. | Argentinien, Australien, Brasilien, China, Frankreich, Deutschland, Griechenland, Hong Kong, Japan, Korea, Litauen, Malaysia, Mexiko, Niederlande, Philippinen, Polen, Portugal, Rumänien, Singapur, Spanien, Schweden, Taiwan, Thailand, Türkei, Ukraine, Vereinigtes Königreich<br><br>10/2020 – laufend | Co-primäre Endpunkte: Transfusionsvermeidung, Hämolysekontrolle, Weitere (sekundäre) Endpunkte: BTH, MAVe, Stabilisierung des Hb-Wertes, Anzahl transfundierter pRBC, EQ-5D VAS, FACIT-Fatigue, EORTC QLQ-C30, Verträglichkeit |

**Eculizumab**

≥40 kg

Induktionsphase:

(Woche 1–4):

600 mg i.v. (1-mal  
wöchentlich)

Erhaltungsdosis (alle

2 Wochen ab

Woche 5):

900 mg i.v.

Ende der Studie:

laufend

Datenschnitte:

**16. November 2022**  
**(Primärer CSR)**

31. Mai 2023

(120 Tage Safety

Update – nicht

präspezifiziert)

12. März 2024

(ausschließlich für

Publikationszwecke)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

|                    |   |  |   |   |   |  |
|--------------------|---|--|---|---|---|--|
| <p>COMMODORE 1</p> | <p>RCT, offen, aktiv kontrolliert, multizentrisch</p> | <p>Erwachsene Patienten mit PNH, die klinisch stabil sind, nachdem sie mindestens während der vergangenen 24 Wochen vor Studieneinschluss mit einem C5-Komplement-inhibitor behandelt wurden</p> | <p>Randomisierte Patienten (Arm A und B)<br/>Crovalimab (n = 45)<br/>Eculizumab (n = 44)</p> <p>Nicht randomisierte Patienten, deskriptiver Arm C; Crovalimab-Patienten &lt; 18 Jahren (n = 1)</p> <p>Patienten (≥ 18 Jahre) mit vorheriger Ravulizumab-Therapie (n = 21)</p> <p>Patienten (≥ 18 Jahre) mit vorheriger Eculizumab-Therapie, in höherer Dosierung als Fachinformation vorsieht (n = 10)</p> <p>Patienten (≥ 18 Jahre) mit C5-SNP und schlecht kontrollierter Hämolyse unter Eculizumab (n = 5)</p> <p>Ab Protokoll_ - amendment 7: Patienten (≥ 18 Jahre) mit vorheriger Eculizumab-Therapie gemäß Fachinformation</p> | <p><b>Behandlung:</b><br/><b>Crovalimab:</b><br/><b>≥ 40 bis &lt; 100 kg</b><br/><b>Initialdosis:</b><br/><b>(Woche 1–4):</b><br/>Woche 1<br/>Tag 1: 1 000 mg i.v.<br/>Tag 2: 340 mg s.c.<br/>Woche 2, 3 und 4<br/>340 mg s.c. (1-mal wöchentlich)</p> <p><b>Erhaltungsdosis (alle 4 Wochen ab Woche 5):</b><br/>680 mg s.c.<br/><b>≥ 100 kg</b><br/><b>Initialdosis:</b><br/>(Woche 1–4):<br/>Woche 1<br/>Tag 1: 1 500 mg i.v.<br/>Tag 2: 340 mg s.c.<br/>Woche 2, 3 und 4<br/>340 mg s.c. (1-mal wöchentlich)</p> <p><b>Erhaltungsdosis (alle 4 Wochen ab Woche 5):</b><br/>1 020 mg s.c.</p> | <p>Australien, Belgien, Brasilien, Deutschland, Estland, Frankreich, Griechenland, Hong Kong, Irland, Italien, Japan, Kanada, Korea, Niederlande, Polen, Portugal, Saudi Arabien, Singapur, Spanien, Schweden, Taiwan, Tschechien, Türkei, Ungarn, USA, Vereinigtes Königreich<br/>9/2020 – laufend</p> | <p>Sicherheit, Pharmakokinetik, Immunogenität<br/>Explorative Endpunkte: Hämolysekontrolle, Transfusionsvermeidung, BTH, MAVe, Stabilisierung des Hb-Wertes, Anzahl transfundierter pRBC, EQ-5D VAS, FACIT-Fatigue, EORTC QLQ-C30, Verträglichkeit</p> |
|--------------------|---|--|---|---|---|--|

**Eculizumab:**

**≥ 40 kg**

**Induktionsphase:**

(Woche 1–4):

600 mg i.v. (1-mal  
wöchentlich)

Erhaltungsdosis (alle  
2 Wochen ab

Woche 5):

900 mg i.v.

Ende der Studie:

laufend

Datenschnitte:

16. November 2022  
(Primärer CSR)

**31. Mai 2023  
(120 Tage Safety  
Update – nicht  
präspezifiziert)**

12. März 2024  
(ausschließlich für  
Publikationszwecke)

Abkürzungen: BTH: Durchbruchhämolyse (Breakthrough hemolysis), EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire; EQ-5D VAS: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions Visual Analogue Scale; FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue; i.v.: intravenös; kg: Kilogramm; MAVE: Schwere unerwünschte vaskuläre Ereignisse (Major adverse vascular events); mg: Milligramm; PNH: paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie, RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized controlled trial); s.c.: subkutan; SNP: bekannter Polymorphismus

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie      | Crovalimab   | Eculizumab  | ggf. weitere Spalten mit<br>Behandlungscharakteristika<br>z. B. Vorbehandlung, Behandlung<br>in der Run-in-Phase etc.  |
|-------------|--|---|--|
| COMMODORE 2 | <p><b><u>≥ 40 bis &lt; 100 kg</u></b><br/> <b>Induktionsphase:</b><br/> <b>(Woche 1–4):</b><br/> Woche 1<br/> Tag 1: 1 000 mg i.v.<br/> Tag 2: 340 mg s.c.<br/> Woche 2, 3 und 4<br/> 340 mg s.c. (1-mal<br/> wöchentlich)</p> <p><b>Erhaltungsdosis (alle<br/> 4 Wochen [Q4W] ab<br/> Woche 5):</b><br/> 680 mg s.c.</p> <p><b><u>≥ 100 kg</u></b><br/> <b>Induktionsphase:</b><br/> <b>(Woche 1–4):</b><br/> Woche 1<br/> Tag 1: 1 500 mg i.v.<br/> Tag 2: 340 mg s.c.<br/> Woche 2, 3 und 4<br/> 340 mg s.c. (1-mal<br/> wöchentlich)</p> <p><b>Erhaltungsdosis<br/> (Q4W ab Woche 5):</b><br/> 1 020 mg s.c.</p> | <p><b><u>≥ 40 kg</u></b><br/> <b>Induktionsphase:</b><br/> <b>(Woche 1–4):</b><br/> 600 mg i.v. (1-mal<br/> wöchentlich)</p> <p><b>Erhaltungsdosis (alle<br/> 2 Wochen ab<br/> Woche 5):</b><br/> 900 mg i.v.</p> | <p><b><u>Begleitmedikation</u></b><br/> Bestehende und supportive Therapien<br/> durften während der Studie<br/> fortgesetzt werden. Darunter z. B.<br/> orale Kontrazeptiva,<br/> Immunsuppressiva, Kortikosteroide,<br/> Eisensupplemente, Folsäure. Die<br/> Prüfärzte waren angehalten die<br/> supportiven Therapie entsprechend<br/> der klinischen Indikation und dem<br/> jeweiligen Standard durchzuführen.</p> <p><b>Behandlung infusionsassoziierter<br/> Symptome</b><br/> Symptomatische Behandlung mit:<br/> Paracetamol, Ibuprofen,<br/> Diphenhydramin und/ oder H<sub>2</sub>-<br/> Rezeptorantagonisten, bzw.<br/> vergleichbarer Medikation,<br/> Sauerstoff, β<sub>2</sub>-Sympathomimetika</p> <p><b>Vorbehandlung zur<br/> Qualifizierung für die<br/> Randomisierung<br/> (Bedarfsmedikation):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Impfung gegen N.<br/> meningitidis, H. influenzae,<br/> S. pneumoniae</li> <li>• Erythrozytenkonzentrat zum<br/> Erreichen des<br/> Hämoglobinwertes gemäß<br/> Einschlusskriterien</li> </ul> <p><b>Erlaubte Vortherapie:</b><br/> Immunsuppressiva, Kortikosteroide,<br/> Eisensupplemente, Antikoagulantien,<br/> Erythrozyten-stimulierende<br/> Substanzen</p> |
| COMMODORE 1 | <p><b><u>≥ 40 bis &lt; 100 kg</u></b><br/> <b>Induktionsphase:</b><br/> <b>(Woche 1–4):</b><br/> Woche 1<br/> Tag 1: 1 000 mg i.v.<br/> Tag 2: 340 mg s.c.<br/> Woche 2, 3 und 4</p>   | <p><b><u>≥ 40 kg</u></b><br/> <b>Induktionsphase:</b><br/> <b>(Woche 1–4):</b><br/> 600 mg i.v. (1-mal<br/> wöchentlich)</p>  | <p><b><u>Begleitmedikation</u></b><br/> Bestehende und supportive Therapien<br/> durften während der Studie<br/> fortgesetzt werden. Darunter z. B.</p>  |



|  |   |   |
|--|---|---|
| <p>340 mg s.c. (1-mal wöchentlich)</p> <p><b>Erhaltungsdosis (alle 4 Wochen [Q4W] ab Woche 5):</b><br/>680 mg s.c.</p> <p><b>≥ 100 kg</b></p> <p><b>Induktionsphase:</b><br/><b>(Woche 1–4):</b><br/>Woche 1<br/>Tag 1: 1 500 mg i.v.<br/>Tag 2: 340 mg s.c.<br/>Woche 2, 3 und 4<br/>340 mg s.c. (1-mal wöchentlich)</p> <p><b>Erhaltungsdosis (alle 4 Wochen [Q4W] ab Woche:</b><br/>1 020 mg s.c.</p> | <p><b>Erhaltungsdosis (alle 2 Wochen ab Woche 5):</b><br/>900 mg i.v.</p> | <p>orale Kontrazeptiva, Immunsuppressiva, Kortikosteroide, Eisensupplemente, Folsäure. Die Prüfarzte waren angehalten die supportiven Therapie entsprechend der klinischen Indikation und dem jeweiligen Standard durchzuführen.</p> <p><b>Behandlung infusionsassoziierter Symptome</b></p> <p>Symptomatische Behandlung mit: Paracetamol, Ibuprofen, Diphenhydramin und/ oder H<sub>2</sub>-Rezeptorantagonisten, bzw. vergleichbarer Medikation, Sauerstoff, β<sub>2</sub>-Sympathomimetika</p> <p><b>Vorbehandlung zur Qualifizierung für die Randomisierung (Bedarfsmedikation):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Impfung gegen N. meningitidis, H. influenzae, S. pneumoniae</li> <li>• Erythrozytenkonzentrat zum Erreichen des Hämoglobinwertes gemäß Einschlusskriterien</li> </ul> <p><b>Erlaubte Vortherapie:</b><br/>Immunsuppressiva, Kortikosteroide, Eisensupplemente, Antikoagulantien, Erythrozyten-stimulierende Substanzen</p> |
| <p>Abkürzungen: i.v.: intravenös; kg: Kilogramm; mg: Milligramm PNH: paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie; RCT: randomisierte kontrollierte Studie (Randomized controlled trial); s.c.: subkutan, Q4W: alle vier Wochen</p>   |   |   |

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Primäre Analysepopulation)

| Studie                                   | COMMODORE 2 <sup>a, b</sup> |                          | COMMODORE 1 <sup>a, c</sup> |                     |
|--|-----------------------------|--------------------------|-----------------------------|---------------------|
| Gruppe                                   | Crovalimab                  | Eculizumab               | Crovalimab                  | Eculizumab          |
| Patientenanzahl (n)                      | 134                         | 69                       | 44                          | 42                  |
| <b>Alter in Jahren</b>                   |                             |                          |                             |                     |
| Median (min-max)                         | 36 (18–76)                  | 38 (17 <sup>d</sup> –78) | 42,5 (21–81)                | 49 (22–85)          |
| <b>Altersgruppe [n (%)]</b>              |                             |                          |                             |                     |
| < 65                                     | 122 (91,0)                  | 60 (87,0)                | 39 (88,6)                   | 35 (83,3)           |
| ≥ 65                                     | 12 (9,0)                    | 9 (13,0)                 | 5 (11,4)                    | 7 (16,7)            |
| <b>Geschlecht [n (%)]</b>                |                             |                          |                             |                     |
| Männlich                                 | 77 (57,5)                   | 35 (50,7)                | 20 (45,5)                   | 21 (50,0)           |
| Weiblich                                 | 57 (42,5)                   | 34 (49,3)                | 24 (54,5)                   | 21 (50,0)           |
| <b>Ethnizität [n (%)]</b>                |                             |                          |                             |                     |
| Asiatisch                                | 86 (64,2)                   | 51 (73,9)                | 9 (20,5)                    | 7 (16,7)            |
| Dunkelhäutig oder afroamerikanisch       | 3 (2,2)                     | 1 (1,4)                  | 2 (4,5)                     | 1 (2,4)             |
| Kaukasisch                               | 44 (32,8)                   | 16 (23,2)                | 33 (75,0)                   | 30 (71,4)           |
| Unbekannt                                | 1 (0,7)                     | 1 (1,4)                  | -                           | 4 (9,5)             |
| <b>Ethnische Zugehörigkeit [n (%)]</b>   |                             |                          |                             |                     |
| Hispanisch oder lateinamerikanisch       | 18 (13,4)                   | 6 (8,7)                  | 7 (15,9)                    | 8 (19,0)            |
| Nicht hispanisch oder lateinamerikanisch | 113 (84,3)                  | 61 (88,4)                | 36 (81,8)                   | 29 (69,0)           |
| Unbekannt                                | 3 (2,2)                     | 2 (2,9)                  | 1 (2,3)                     | 5 (11,9)            |
| <b>Geografische Region</b>               |                             |                          |                             |                     |
| Amerika/ Europa                          | 49 (36,6)                   | 18 (26,1)                | 36 (81,8)                   | 35 (83,3)           |
| Japan/ asiatisch pazifischer Raum        | 85 (63,4)                   | 51 (73,9)                | 8 (18,2)                    | 7 (16,7)            |
| <b>Körpergewicht (kg)</b>                |                             |                          |                             |                     |
| Mittelwert (SD)                          | 68,24 (15,79)               | 67,13 (15,26)            | 77,01 (17,47)               | 76,54 (18,03)       |
| Median (min-max)                         | 65,8 (42,0–140,3)           | 62,2 (47,0–122,0)        | 80 (45,2–120,0)             | 75,01 (47,22–126,4) |
| <b>Körpergewichtskategorien (kg)</b>     |                             |                          |                             |                     |
| < 100 kg                                 | 130 (97,0)                  | 66 (95,7)                | 41 (93,2 %)                 | 38 (90,5 %)         |
| ≥ 100 kg                                 | 4 (3,0)                     | 3 (4,3)                  | 3 (6,8 %)                   | 4 (9,5 %)           |
| <b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>            |                             |                          |                             |                     |
| Mittelwert (SD)                          | 24,19 (4,40)                | 24,13 (4,57)             | 26,58 (5,18)                | 26,65 (5,02)        |
| Median (min-max)                         | 23,86 (16,7–45,6)           | 23,05 (17,1–40,9)        | 26,27 (17,2–37,0)           | 25,85 (18,8–39,2)   |

| <b>Zeit seit PNH-Diagnose (Jahre)</b>   |                     |                     |                     |                    |
|---|---------------------|---------------------|---------------------|--------------------|
| Mittelwert (SD)   | 5,25 (7,44)         | 4,97 (5,91)         | 8,18 (6,57)         | 10,77 (6,69)       |
| Median (min-max)  | 2,61 (0,0–48,5)     | 2,93 (0,0–31,0)     | 6,55 (0,0–26,8)     | 10,43 (0,8–26,5)   |
| <b>Vorgeschichte Aplastische Anämie [n (%)]</b>   |                     |                     |                     |                    |
| Ja  | 52 (38,8)           | 26 (37,7)           | 15 (34,1)           | 15 (35,7)          |
| Nein  | 82 (61,2)           | 43 (62,3)           | 29 (65,9)           | 27 (64,3)          |
| <b>Vorgeschichte Myelodysplastisches Syndrom [n (%)]</b>  |                     |                     |                     |                    |
| Ja  | 6 (4,5)             | 6 (8,7)             | 0 (0,0)             | 0 (0,0)            |
| Nein  | 128 (95,5)          | 63 (91,3)           | 44 (100,0)          | 42 (100,0)         |
| <b>Vorgeschichte Niereninsuffizienz [n (%)]</b>   |                     |                     |                     |                    |
| Ja  | 11 (8,2)            | 6 (8,7)             | 7 (15,9)            | 7 (16,7)           |
| Nein  | 123 (91,8)          | 63 (91,3)           | 37 (84,1)           | 35 (83,3)          |
| <b>Vorgeschichte MAVE [n (%)]</b>   |                     |                     |                     |                    |
| Ja  | 20 (14,9)           | 10 (14,5)           | 10 (22,7)           | 9 (21,4)           |
| Nein  | 114 (85,1)          | 59 (85,5)           | 34 (77,3)           | 33 (78,6)          |
| <b>Klongröße Granulozyten (%)<sup>e</sup></b>   |                     |                     |                     |                    |
| Mittelwert (SD)   | 55,24 (26,93)       | 61,74 (29,50)       | 54,87 (28,47)       | 61,71 (29,69)      |
| Median (min-max)  | 60,14 (0,83–96,09)  | 74,58 (1,3–95,21)   | 66,46 (1,66–92,37)  | 67,94 (2,16–97,76) |
| <b>Klongröße Monozyten (%)<sup>e</sup></b>  |                     |                     |                     |                    |
| Mittelwert (SD)   | 84,79 (16,05)       | 88,08 (15,81)       | 80,84 (22,12)       | 86,62 (21,71)      |
| Median (min-max)  | 90,64 (42,54–99,95) | 95,12 (41,49–99,92) | 88,62 (13,83–99,96) | 96,32 (7,60–99,89) |
| <b>Klongröße Erythrozyten (%)<sup>e</sup></b>   |                     |                     |                     |                    |
| Mittelwert (SD)   | 29,12 (17,38)       | 43,20 (24,85)       | 50,09 (30,92)       | 54,71 (32,80)      |
| Median (min-max)  | 25,26 (3,48–96,02)  | 44,63 (0,11–88,87)  | 44,62 (2,62–99,98)  | 46,52 (1,26–100,0) |
| <b>Hämoglobinwert (g/L)</b>   |                     |                     |                     |                    |
| Mittelwert (SD)   | 87,20 (14,11)       | 99,68 (87,86)       | 109,74 (19,96)      | 107,27 (17,66)     |
| Median (min-max)  | 84,5 (63,0–135,0)   | 87 (58,0–810,0)     | 112,5 (72,0–153,0)  | 106,5 (68,0–144,0) |
| <b>LDH-Wert (x ULN)</b>   |                     |                     |                     |                    |
| Mittelwert (SD)   | 7,58 (3,39)         | 7,77 (3,54)         | 1,06 (0,28)         | 1,00 (0,24)        |
| Median (min-max)  | 7,04 (2,0–16,3)     | 7,74 (2,0–20,3)     | 1,01 (0,6–1,7)      | 0,96 (0,7–1,9)     |
| <b>Stratifizierungsfaktor: LDH-Level vor Randomisierung [n (%)] (COMMODORE 2)</b>                 |                     |                     |                     |                    |
| ≥ 2 bis ≤ 4 x ULN   | 24 (17,9)           | 11 (15,9)           | -                   | -                  |
| > 4 x ULN   | 110 (82,1)          | 58 (84,1)           | -                   | -                  |
| <b>Stratifizierungsfaktor: pRBC</b>   |                     |                     |                     |                    |
| <b>Anzahl verabreichter pRBCs innerhalb von 6 Monaten vor Randomisierung [n(%)] (COMMODORE 2)</b> |                     |                     |                     |                    |
| 0   | 33 (24,6)           | 17 (24,6)           | -                   | -                  |
| > 0 bis ≤ 6   | 67 (50,0)           | 34 (49,3)           | -                   | -                  |
| > 6   | 34 (25,4)           | 18 (26,1)           | -                   | -                  |

| <b>PNH-bezogene Anzeichen oder Symptome innerhalb von 3 Monaten vor dem Screening [n (%)] (COMMODORE 2)</b>  |            |           |           |           |
|--|------------|-----------|-----------|-----------|
| Abdominalschmerz   | 21 (15,7)  | 11 (15,9) |           |           |
| Anämie   | 108 (80,6) | 57 (82,6) |           |           |
| 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)   |           |           |
| Kurzatmigkei<br>(Dyspnoe)  | 29 (21,6)  | 14 (20,3) |           |           |
| <b>Stratifizierungsfaktor: pRBC</b>  |            |           |           |           |
| <b>Verabreichte pRBCs innerhalb von 12 Monaten vor Randomisierung [n (%)] (COMMODORE 1)</b>  |            |           |           |           |
| Ja   | -          | -         | 12 (27,3) | 10 (23,8) |
| Nein   | -          | -         | 32 (72,7) | 32 (76,2) |
| <p>a: Die Darstellung bezieht sich auf den randomisiert, kontrollierten Vergleich der Studienarme A und B.</p> <p>b: Datenschnitt: 16. November 2022</p> <p>c: Datenschnitt: 31. Mai 2023</p> <p>d: vor Einführung von Protokollversion 3, lag keine Altersbeschränkung für die Studienarme A und B vor, daher wurden zwei jugendliche Patienten im Alter von 17 Jahren in den Eculizumab-Arm randomisiert.</p> <p>e: Die Auswertung erfolgte anhand der randomisierten Population. In der COMMODORE 2 wurden somit im Crovalimab-Arm 135 Patienten ausgewertet, bei den Patienten des Eculizumab-Arms gab es keine Abweichungen der Patienten (N = 69) von der PAP. Bei der COMMODORE 1 ist die randomisierte Population identisch zur PAP.</p> <p>Abkürzungen: BMI: Body-Mass-Index, kg: Kilogramm; LDH: Laktatdehydrogenase; m<sup>2</sup>: Quadratmeter; max: maximal; min: minimal; pRBC: konzentrierte Erythrozytenkonzentrate (packed Red Blood Cells); SD: Standardabweichung (Standard deviation); ULN: Upper limit of normal</p> <p>Quelle: Anhang 4-G</p> |            |           |           |           |

*Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

*Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.*

## COMMODORE 2

### *Studiendesign*

Die COMMODORE 2 ist eine randomisierte, kontrollierte, multizentrische, offene Phase III-Nichtunterlegenheitsstudie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Crovalimab gegenüber Eculizumab bei Patienten mit PNH, die zuvor nicht mit einem C5-Komplementinhibitor behandelt wurden (behandlungsnaiv). Die Studie besteht aus zwei randomisierten Armen (Arm A: Crovalimab, Arm B: Eculizumab) und einem deskriptiven Arm C (Crovalimab).

Die Randomisierung in die Arme A und B erfolgte stratifiziert nach dem LDH-Wert ( $\geq 2$  bis  $\leq 4 \times$  ULN oder  $> 4 \times$  ULN) und nach der Anzahl erhaltener pRBC-Einheiten innerhalb von 6 Monaten vor Randomisierung (0 Einheiten,  $> 0$  bis  $\leq 6$  Einheiten,  $> 6$  Einheiten) im Verhältnis von 2:1. In den randomisierten Teil der Studie wurden Patienten ab 18 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg eingeschlossen. Die Patienten mussten eine, mittels hochsensitiver FACS-Analyse nachgewiesene, PNH-Diagnose mit einer Klongröße von  $\geq 10\%$  (Granulozyten oder Monozyten) aufweisen. Zudem mussten die Patienten eine hohe Krankheitsaktivität gemessen anhand einem LDH-Wert von  $\geq 2 \times$  ULN zum Screening (gemäß lokalem Labor) (vorliegende Hämolyseaktivität) und ein oder mehrere Symptome oder Anzeichen einer PNH (Fatigue, Hämoglobinurie, Abdominalschmerz, Kurzatmigkeit (Dyspnoe), Anämie (Hb-Wert  $< 10$  g/dl), Vorgeschichte eines MAVE inkl. Thrombose, Dysphagie oder erektile Dysfunktion oder eine Vorgeschichte von pRBC Transfusionen aufgrund der PNH) innerhalb von 3 Monaten vor Screening aufweisen. Sie durften bisher nicht mit einem C5-Inhibitor behandelt worden sein und ihr Hämoglobinwert durfte nicht  $\leq 7$  g/dl oder nicht zwischen  $> 7$  und  $\leq 9$  g/dl bei gleichzeitig vorhandenen Anzeichen und Symptomen einer Anämie (Angina pectoris, Ohnmacht, Benommenheit, Verwirrtheit, schwere oder sich verschlechternde Kurzatmigkeit, schwere oder sich verschlechternde Fatigue, Schlaganfall oder TIA) sein. Patienten mit zu niedrigen Hb-Werten konnten zum Erreichen der für den Studieneinschluss definierten Hb-Werte eine Transfusion mit pRBC erhalten. Zudem mussten die Patienten für den Studieneinschluss gemäß Protokoll einen Impfschutz gegen Meningokokken (Serotypen A, C, W und Y und, wenn lokal verfügbar, Serotyp B), Haemophilus influenzae Typ B und Streptococcus pneumoniae aufweisen. Alternativ war eine prophylaktische Antibiose entsprechend lokaler Standards erlaubt.

Der randomisierte Teil der COMMODORE 2 gliederte sich in eine vierwöchige Screening-Phase und eine 24-wöchige Behandlungsphase im jeweiligen randomisierten Arm, gefolgt von einer offenen Extensionsphase ab Woche 25 bis max. fünf Jahre. Im Anschluss an die 24-wöchige Behandlungsphase erfolgte die primäre Wirksamkeitsanalyse. In der offenen Extensionsphase konnten Patienten aus Arm A ihre Therapie mit Crovalimab fortsetzen und Patienten aus Arm B auf eine Therapie mit Crovalimab wechseln (Switch). Bei Abbruch der Studienmedikation oder Beendigung der Extensionsphase folgte eine Follow-Up-Phase zur Überwachung der Verträglichkeit von 46 Wochen bei vorheriger Therapie mit Crovalimab bzw. von zehn Wochen bei vorheriger Therapie mit Eculizumab.

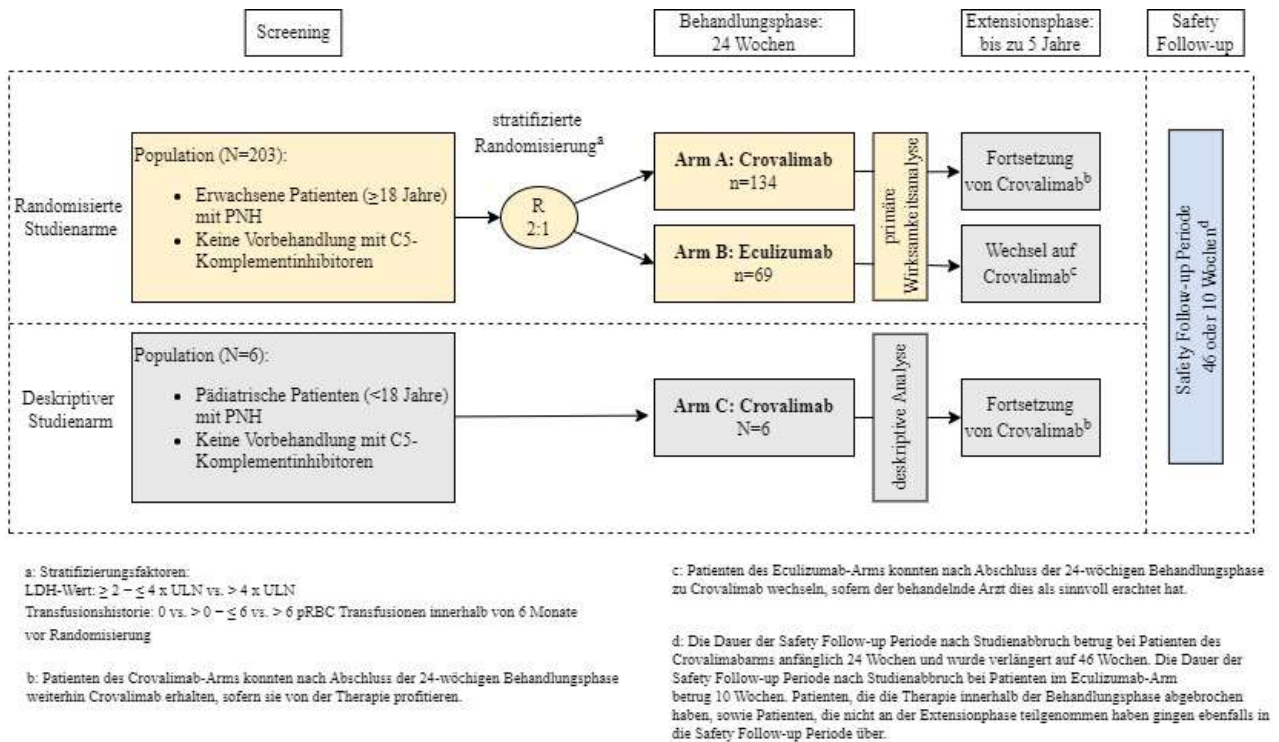


Abbildung 4-3: Studiendesign - COMMODORE 2 (BO42162)

Im Rahmen der PAP wurden 134 Patienten in den Arm A und 69 Patienten in den Arm B eingeschlossen. Die Studie rekrutierte in 25 Ländern und 66 Zentren weltweit.

In den deskriptiven Arm C wurden ausschließlich pädiatrische Patienten unter 18 Jahren mit einem Mindestkörpergewicht von 40 kg eingeschlossen. Sie mussten zudem alle anderen definierten Ein- und Ausschlusskriterien, die für den randomisierten Teil der COMMODORE 2 festgelegt worden waren, erfüllen. Patienten im Arm C erhielten Crovalimab über 24 Wochen gemäß Studienprotokoll. Im Anschluss an die 24-wöchige Behandlungsphase ist die Weiterbehandlung mit Crovalimab für maximal fünf Jahre möglich.

### Studienziele

Das primäre Studienziel der COMMODORE 2 war die Bewertung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Crovalimab gegenüber Eculizumab bei Patienten mit PNH, die zuvor nicht mit einem C5-Inhibitor behandelt worden sind.

### Endpunkte

Der co-primäre Endpunkt der Studie war die Transfusionsvermeidung, definiert als Anteil der Patienten ohne Bedarf für eine pRBC Transfusion gemäß Studienprotokoll und die Hämolysekontrolle, definiert als  $\text{LDH} \leq 1,5 \times \text{ULN}$  von Woche fünf bis Woche 25 (gemäß Zentrallabor). Sekundäre Endpunkte der Studie waren: BTH, Stabilisierung des Hämoglobinwerts, Fatigue (FACIT-Fatigue). Zudem wurden die Anzahl der transfundierten pRBC, MAVe, der Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) und die HRQoL (EORTC QLQ-C30

und FACIT-Fatigue) erfasst. Ein weiterer Endpunkt war die Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit.

### ***Studienmedikation***

#### *Vorbehandlung*

Vor Randomisierung erfolgte in beiden Studien die Bestimmung des Hämoglobin-Werts in einem zentralen oder lokalen Labor. Falls der Hämoglobinwert zu diesem Zeitpunkt unterhalb der Protokoll-definierten Richtlinien lag, erhielt der Patient eine Transfusion, um einen Hämoglobinwert oberhalb der definierten Richtlinie zu erreichen und dem Patienten so den Einschluss in die Studien zu ermöglichen.

#### *Intervention*

Abhängig vom Körpergewicht ( $\geq 40$  bis  $< 100$  kg, vs.  $\geq 100$  kg) sind unterschiedliche Dosierungen zu beachten. Innerhalb der Initialisierungsphase wird in Woche 1 an Tag 1 zunächst eine i.v. Dosis verabreicht, darauf folgen s.c. Dosen in Woche 1 an Tag 2, sowie in den Wochen 2, 3 und 4. Die Erhaltungsdosis wird ab Woche 5 alle 4 Wochen bis zum Ende der primären Behandlungsphase in Woche 24 sowie darüberhinaus s.c. injiziert. Patienten unter bestehender Crovalimab-Therapie erhalten diese weiterhin im Abstand von 4 Wochen.

Ab Woche 9 konnten die s.c. Injektionen vom Patienten (für Patienten im Alter von  $\geq 12$  Jahren) oder von Pflegeperson(en) selbst verabreicht werden. Weiterhin hatten die Patienten aber auch die Möglichkeit, zur Behandlungsverabreichung in die Klinik zu kommen, wenn sie dies bevorzugten.

#### *Vergleichstherapie*

Patienten, die im Rahmen der COMMODORE 2-Studie Eculizumab erhielten, bekamen i.v. Induktionsdosen von 600 mg an den Tagen 1, 8, 15 sowie 22. Die Erhaltungsdosis von 900 mg i.v. wurde erstmals an Tag 29 verabreicht und anschließend in zweiwöchigen Abständen bis zur Vollendung der primären Behandlungsphase in Woche 24.

Ab Woche 25 besteht für die Patienten unter Eculizumab-Therapie die Möglichkeit des Wechsels auf eine Therapie mit Crovalimab, sofern der behandelnde Arzt dies als sinnvoll erachtet.

#### *Begleittherapie*

In der COMMODORE 2 war die Gabe von supportiven Therapien wie z. B. Folsäure, Eisensupplemente, Glukokortikoiden und Immunsuppressiva gemäß lokaler klinischer Praxis erlaubt. Zur Behandlung infusionsassoziierter Symptome konnte eine symptomatische Therapie mit Paracetamol, Ibuprofen, Diphenhydramin und/ oder H<sub>2</sub>-Rezeptorantagonisten, bzw. vergleichbarer Medikation, Sauerstoff, und  $\beta_2$ -Sympathomimetika verabreicht werden. Die Gabe oraler Kontrazeptiva war ebenfalls gestattet. Etwaige Begleittherapien (jegliche verschreibungspflichtige Medikation, Over-the-Counter Artikel, Impfungen, pflanzliche oder homöopathische Arzneimittel sowie Nahrungsergänzungsmittel), welche ab der ersten Screeningvisite bis 46 Wochen nach der letzten Crovalimab-Dosis eingenommen wurden,

mussten vom Prüfarzt im elektronischen Prüfbogen (eCRF, Electronic case report form) dokumentiert werden.

### *Rescue-Therapie*

Für den Fall, dass bei einem Patienten unter Crovalimab Anzeichen und Symptome seiner zugrundeliegenden PNH auftraten, wie z. B. eine BTH möglicherweise aufgrund einer akuten Erkrankung, eines Traumas oder einer Operation, konnten entsprechend der Einschätzung des behandelnden Prüfarztes eine oder mehrere zusätzliche i.v. Dosen von Crovalimab (empfohlende Dosis 340 mg unabhängig vom Körpergewicht) als Rescue-Therapie verabreicht werden.

### *Datenschnitte*

Der Datenschnitt für die primäre Wirksamkeitsanalyse in der COMMODORE 2 war im statistischen Analyseplan präspezifiziert und fand wie geplant statt, nachdem der letzte randomisierte Patient die 24-wöchige Behandlungsphase abgeschlossen hatte (16. November 2022). Damit endet die für die Nutzenbewertung relevante randomisierte Studienphase. Alle in der Studie verbliebenen Patienten befanden sich danach in der offenen Behandlungsphase unter Crovalimab-Therapie. Die Darstellung sämtlicher Wirksamkeits- und Verträglichkeitsendpunkte basiert auf diesem Datenschnitt.

Es waren keine weiteren Analysen präspezifiziert.

Auf Anforderung der Food and Drug Administration (FDA) erfolgte im laufenden Zulassungsverfahren am 31. Mai 2023 ein weiterer Datenschnitt. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 16. November 2022 hatten allerdings bereits alle Patienten die 24-wöchige Behandlungsphase im randomisierten Teil der COMMODORE 2-Studie abgeschlossen. Der von der FDA geforderte Datenschnitt vom 31. Mai 2023 ist für die Nutzenbewertung nicht relevant, da durch diesen Datenschnitt kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber dem präspezifizierten Datenschnitt zu erwarten ist und somit keine neuen für die Nutzenbewertung relevanten Erkenntnisse über die Wirksamkeit von Crovalimab im Vergleich zu Eculizumab vorliegen.

Ein weiterer Datenschnitt erfolgte am 12. März 2024, jedoch ausschließlich für Publikationszwecke. Dieser Datenschnitt war weder im Studienprotokoll präspezifiziert noch von einer Zulassungsbehörde gefordert und ist daher für die Nutzenbewertung nicht relevant.

### *Analysepopulationen*

Primäre Analysepopulation: Die Analysepopulation für die Wirksamkeitsendpunkte umfasst für die COMMODORE 2 alle Patienten mit PNH aus den randomisierten Studienarmen A und B, die zum Zeitpunkt des CCOD mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die mindestens ein gültiger LDH-Wert durch das Zentrallabor vorliegt, der nach der ersten i.v. Infusion im Rahmen der geplanten Behandlung erhoben wurde.



Verträglichkeitspopulation: Die Analysepopulation für die Endpunkte der Verträglichkeit umfasst für die COMMODORE 2 alle Patienten mit PNH aus den randomisierten Studienarmen A und B, die zum CCOD mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

#### *Deskriptive Beschreibung der pädiatrischen Patienten (Arm C)*

PNH ist eine extrem seltene Krankheit bei Erwachsenen und noch seltener bei Kindern. Angesichts dieser geringen Patientenzahlen wurden pädiatrische Patienten nur in den deskriptiven Arm C der Studie eingeschlossen. Entsprechend können keine statistisch robusten Schlussfolgerungen für diese Patientenpopulation gezogen werden. Aufgrund der Vulnerabilität dieser Patientenpopulation und dem Potenzial einer verringerten Behandlungsbelastung durch Crovalimab, vor allem vor dem Hintergrund einer chronischen Krankheit, die eine lebenslange Behandlung erfordert, werden die Ergebnisse dennoch deskriptiv dargestellt. Die Ätiologie und Pathophysiologie der PNH bei pädiatrischen Patienten entsprechen der von Erwachsenen.

Die Ergebnisse zu pädiatrische Patienten ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von  $\geq 40$  kg aus dem deskriptiven Arm C der COMMODORE 2 werden jeweils separat im Abschnitt 4.3.1.3 beschrieben. Da die Ergebnisse lediglich deskriptiv sind, lassen sich keine Aussagen dazu ableiten.

## **COMMODORE 1**

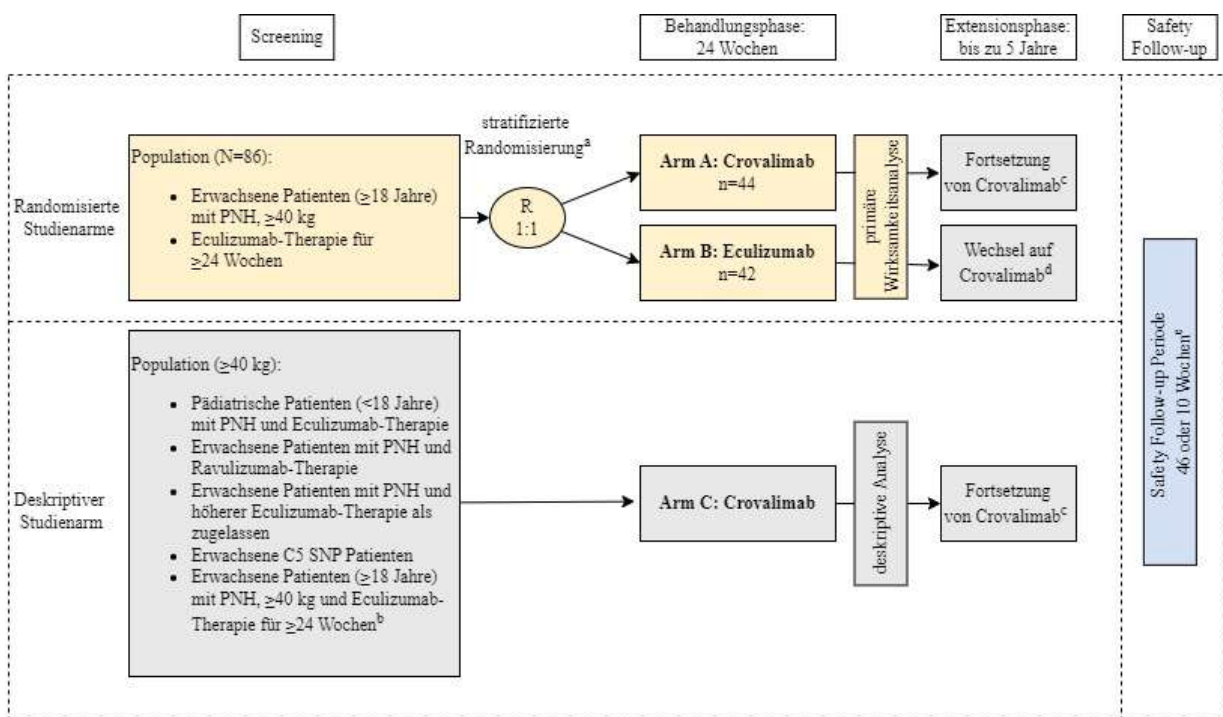
### *Studiendesign*

Die COMMODORE 1 ist eine randomisierte, offene, kontrollierte, multizentrische Phase III-Nichtunterlegenheitsstudie zur Untersuchung der Sicherheit, Pharmakodynamik und Wirksamkeit von Crovalimab bei PNH-Patienten, die von Eculizumab auf Crovalimab wechseln (Switch) im Vergleich zu PNH-Patienten, die ihre bisherige Eculizumab-Therapie fortsetzen (C5i-erfahren). Die Studie besteht aus zwei randomisierten Armen (Arm A: Crovalimab (Switch von Eculizumab auf Crovalimab), Arm B: Eculizumab (Fortsetzung der bisherigen Eculizumab-Therapie)) und einem deskriptiven Arm C (verschiedene Kohorten, Details nachfolgend).

Die Randomisierung in die Arme A und B erfolgte stratifiziert nach der Transfusionshistorie in den letzten 12 Monaten (ja vs. nein) im Verhältnis von 1:1. In den randomisierten Teil der Studie wurden Patienten ab 18 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg eingeschlossen. Die Patienten mussten vor Studieneinschluss für mindestens 24 Wochen Eculizumab in der zugelassenen Dosierung (900 mg alle zwei Wochen) erhalten haben und eine stabile Krankheitsaktivität gemessen an einer LDH  $\leq 1,5 \times$  ULN aufweisen. Zudem musste mittels hochsensitiver FACS-Analyse eine PNH-Diagnose mit einer Klongröße von  $\geq 10$  % (Granulozyten oder Monozyten) innerhalb von 6 Monaten vor Randomisierung gestellt worden sein. Ausgeschlossen waren Patienten mit einem MAVE innerhalb von 6 Monaten vor Studieneinschluss. Ebenso waren Patienten ausgeschlossen, deren Hämoglobinwert  $\leq 7$  g/dl oder zwischen  $> 7$  und  $\leq 9$  g/dl bei gleichzeitig vorhandenen Anzeichen und Symptomen einer

Anämie (Angina pectoris, Ohnmacht, Benommenheit, Verwirrtheit, schwere oder sich verschlechternde Kurzatmigkeit, schwere oder sich verschlechternde Fatigue, Schlaganfall oder TIA) lag. Patienten mit zu niedrigen Hb-Werten konnten zum Erreichen der für den Studieneinschluss definierten Hb-Werte eine Transfusion mit pRBC erhalten. Zudem mussten die Patienten für den Studieneinschluss gemäß Protokoll einen Impfschutz gegen Meningokokken (Serotypen A, C, W und Y und, wenn lokal verfügbar, Serotyp B), Haemophilus influenzae Typ B und Streptococcus pneumoniae aufweisen. Alternativ war eine prophylaktische Antibiose entsprechend lokaler Standards erlaubt.

Der randomisierte Teil der COMMODORE 1 gliederte sich in eine vierwöchige Screening-Phase und in eine 24-wöchige Behandlungsphase im jeweiligen randomisierten Arm, gefolgt von einer offenen Extensionsphase ab Woche 25 bis max. fünf Jahre. In der offenen Extensionsphase konnten Patienten aus Arm A ihre Therapie mit Crovalimab fortsetzen und Patienten aus Arm B ab Woche 25 auf eine Therapie mit Crovalimab wechseln. Bei Abbruch der Studienmedikation oder Beendigung der Extensionsphase folgte eine Follow-Up-Phase zur Überwachung der Verträglichkeit von 46 Wochen bei vorheriger Therapie mit Crovalimab bzw. von zehn Wochen bei vorheriger Therapie mit Eculizumab. Im Anschluss an die 24-wöchige Behandlungsphase erfolgte die primäre Wirksamkeitsanalyse.



a: Stratifizierungsfaktor:  
Transfusionshistorie innerhalb von 12 Monaten vor Randomisierung: ja vs. nein

b: Nach Beendigung der Randomisierung in die Arme A und B, wurde Arm C zusätzlich für erwachsene Patienten  $\geq 18$  Jahre geöffnet, die Eculizumab in der zugelassenen Dosierung für  $\geq 24$  Wochen erhalten haben. So wurde den Patienten eine Fortsetzung der Studie in einem nicht-randomisierten Rahmen ermöglicht.

c: Patienten des Crovalimab-Arms konnten nach Abschluss der 24-wöchigen Behandlungsphase weiterhin Crovalimab erhalten, sofern sie von der Therapie profitierten

d: Patienten des Eculizumab-Arms konnten nach Abschluss der 24-wöchigen Behandlungsphase zu Crovalimab wechseln, sofern der behandelnde Arzt dies als sinnvoll erachtet hat.

e: Die Dauer der Safety Follow-up Periode nach Studienabbruch betrug bei Patienten des Crovalimabarms anfänglich 24 Wochen und wurde verlängert auf 46 Wochen. Die Dauer der Safety Follow-up Periode nach Studienabbruch bei Patienten im Eculizumab-Arm betrug 10 Wochen. Patienten, die die Therapie innerhalb der Behandlungsphase abgebrochen haben, sowie Patienten, die nicht an der Extensionsphase teilgenommen haben gingen ebenfalls in die Safety Follow-up Periode über.

Abbildung 4-4: Studiendesign - COMMODORE 1 (BO42161)

Im Rahmen der PAP wurden 44 Patienten in den Arm A und 42 Patienten in den Arm B eingeschlossen. Die randomisierten Patienten der Studienarme A und B wurden in 20 Ländern und 52 Zentren weltweit rekrutiert.

Die Randomisierung in die Arme A und B der COMMODORE 1 wurde aufgrund langsamer Rekrutierung zum 02. November 2022 vorzeitig beendet. Die Auswertung der Studie wurde synchronisiert und erfolgte gemäß Entscheidung des Sponsors zum Zeitpunkt der präspezifizierten primären Analyse der COMMODORE 2. Da die statistische Power aufgrund der geringeren Fallzahlen für die ursprünglich geplante formale statistische Analyse der Wirksamkeit nicht ausreichend war, wurde das Protokoll zum 30. September 2022 angepasst und alle primären und sekundären Wirksamkeitsendpunkte in explorative Endpunkte umgewandelt. Da die Ergebnisse der Wirksamkeit somit nur deskriptiv sind, wurde die Sicherheit und Verträglichkeit zum primären Endpunkt der COMMODORE 1. Die Rekrutierung in den Arm C war nach dem 02. November 2022 weiterhin möglich. Der letzte Patient wurde am 02. Mai 2024 in die Studie eingeschlossen.

In den deskriptiven Arm C wurden PNH-Patienten in verschiedene Kohorten eingeschlossen: Pädiatrische Patienten (< 18 Jahren), die zuvor Eculizumab über einen Zeitraum von mindestens 12 Wochen erhalten haben bei gleichzeitig vorliegendem LDH-Wert von  $\leq 2 \times \text{ULN}$  zum Screening; Patienten mit PNH ( $\geq 18$  Jahre), die zuvor Ravulizumab für mindestens 16 Wochen erhalten haben zusammen mit einer LDH  $\leq 2 \times \text{ULN}$  (gemäß lokalem Befund); Patienten mit PNH ( $\geq 18$  Jahre), die zuvor eine Eculizumab-Therapie in einer höheren Dosierung als der Fachinformation ( $> 900$  mg pro Dosis und/oder in einer häufigeren Frequenz als alle zwei Wochen) für mindestens 12 Wochen vor Studieneinschluss erhalten haben bei gleichzeitigem LDH-Wert von  $\leq 2 \times \text{ULN}$  und Patienten mit PNH ( $\geq 18$  Jahre), die einen bekannten Polymorphismus (SNP) im C5 (z. B. C5 Arg885His) haben und daher nicht auf eine Eculizumab-Therapie angesprochen haben (schlecht kontrollierte Hämolyse gemäß Prüfarzteinschätzung). Ab dem Zeitpunkt, ab dem die Randomisierung in die Arme A und B gestoppt wurde (02. November 2022), wurde für Arm C eine weitere Kohorte geöffnet für PNH-Patienten ( $\geq 18$  Jahre) mit zuvor dokumentierter Eculizumab-Behandlung entsprechend der Fachinformation (900 mg alle zwei Wochen) für mindestens 24 Wochen und LDH  $\leq 1,5 \times \text{ULN}$  zum Screening (gemäß lokaler Messung). Neben den definierten Vorbehandlungen der Kohorten und den maximalen LDH-Werten mussten die Patienten alle weiteren definierten Ein- und Ausschlusskriterien, die für den randomisierten Teil der COMMODORE 1 festgelegt worden waren, erfüllen. Patienten im Arm C erhielten Crovalimab über 24 Wochen gemäß Studienprotokoll. Im Anschluss an die 24-wöchige Behandlungsphase ist die Weiterbehandlung mit Crovalimab für maximal fünf Jahre möglich.

### ***Studienziele***

Das ursprüngliche Studienziel der COMMODORE 1 war der Vergleich der Wirksamkeit von Crovalimab gegenüber Eculizumab bei klinisch stabilen PNH-Patienten, die nach einer vorherigen Eculizumab-Behandlung über mindestens 24 Wochen auf Crovalimab wechseln im Vergleich zu Patienten, die ihre Eculizumab-Therapie fortsetzen. Mit Protokollamendment 6 wurde das Studienziel geändert. Ab diesem Zeitpunkt war das primäre Studienziel der

COMMODORE 1 die Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von Crovalimab bei klinisch stabilen PNH-Patienten, die zuvor für mindestens 24 Wochen Eculizumab erhalten haben, im Vergleich zur Fortsetzung der PNH-Therapie mit Eculizumab.

### ***Endpunkte***

Die Endpunkte der Studie waren die Verträglichkeit, die Pharmakokinetik sowie die Immunogenität. Die Wirksamkeitsendpunkte waren als explorative Endpunkte definiert. Darunter waren die Endpunkte: Hämolysekontrolle, Transfusionsvermeidung, BTH, Stabilisierung des Hämoglobinwertes, Fatigue (FACIT-Fatigue), Anzahl der transfundierten pRBC, MAVE. Zudem wurden der allgemeine Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) und die HRQoL (EORTC QLQ-C30 und FACIT-Fatigue) erfasst.

### ***Studienmedikation***

#### *Vorbehandlung*

Vor Randomisierung erfolgte in beiden Studien die Bestimmung des Hämoglobin-Spiegels in einem zentralen oder lokalen Labor. Falls der Hämoglobinwert zu diesem Zeitpunkt unterhalb der Protokoll-definierten Richtlinien lag, erhielt der Patient eine Transfusion um einen Hämoglobinwert oberhalb der definierten Richtlinie zu erreichen und dem Patienten so den Einschluss in die Studien zu ermöglichen.

#### *Intervention*

Abhängig vom Körpergewicht ( $\geq 40$  bis  $< 100$  kg, vs.  $\geq 100$  kg) sind unterschiedliche Dosierungen zu beachten. Die Patienten erhielten zunächst eine Initialdosis mit einer i.v. Gabe in Woche 1 an Tag 1, gefolgt von s.c. Dosen in Woche 1 an Tag 2, sowie in den Wochen 2, 3 und 4. Die erste Erhaltungsdosis wurde in Woche 5 verabreicht und die Gabe alle 4 Wochen bis zum Ende der primären Behandlungsphase in Woche 24 fortgesetzt. Im Anschluss an die Behandlungsphase konnten die Patienten, die von ihrer Crovalimab-Therapie profitierten, diese fortsetzen und erhielten weiterhin Crovalimab alle 4 Wochen s.c. Ab Woche 9 konnten die s.c. Injektionen vom Patienten (für Patienten im Alter von  $\geq 12$  Jahren) oder von Pflegeperson(en) selbst verabreicht werden. Weiterhin hatten die Patienten aber auch die Möglichkeit, zur Behandlungsverabreichung in die Klinik zu kommen, wenn sie dies bevorzugten.

#### *Vergleichstherapie*

Die Patienten der COMMODORE 1-Studie, die aufgrund der Randomisierung dem Arm B zugeteilt wurden, setzten ihre bestehende Therapie mit Eculizumab in der zugelassenen Dosierung, welche im Abstand von zwei Wochen bis zur Vollendung der primären Behandlungsphase in Woche 24 verabreicht wurde, fort. Eine Dosismodifikation war nicht vorgesehen.

Ab Woche 25 bestand für die Patienten unter Eculizumab-Therapie die Möglichkeit des Wechsels auf eine Therapie mit Crovalimab, sofern der behandelnde Arzt dies als sinnvoll erachtete.

### *Begleittherapie*

In der COMMODORE 1 sollte die Gabe von supportiven Therapien entsprechend der klinischen Indikation und der lokalen Standards erfolgen. So war bspw. die Gabe von supportiven Therapien wie Folsäure, Eisensupplemente, Glukokortikoiden und Immunsuppressiva gemäß lokaler klinischer Praxis erlaubt. Zur Behandlung infusionsassoziiertes Symptome konnte eine symptomatische Therapie mit Paracetamol, Ibuprofen, Diphenhydramin und/ oder H<sub>2</sub>-Rezeptorantagonisten, bzw. vergleichbarer Medikation, Sauerstoff, und  $\beta_2$ -Sympathomimetika verabreicht werden. Die Gabe oraler Kontrazeptiva war ebenfalls gestattet. Etwaige Begleittherapien (jegliche verschreibungspflichtige Medikation, Over-the-Counter Artikel, Impfungen, pflanzliche oder homöopathische Arzneimittel sowie Nahrungsergänzungsmittel), welche ab der ersten Screeningvisite bis 46 Wochen nach der letzten Crovalimab-Dosis eingenommen wurden, mussten vom Prüfarzt im eCRF dokumentiert werden.

### *Rescue-Therapie*

Für den Fall, dass bei einem Patienten unter Crovalimab Anzeichen und Symptome seiner zugrundeliegenden PNH auftraten, wie z. B. eine BTH möglicherweise aufgrund einer akuten Erkrankung, eines Traumas oder einer Operation, konnten entsprechend der Einschätzung des behandelnden Prüfarztes eine oder mehrere zusätzliche i.v. Dosen von Crovalimab (empfehlende Dosis 340 mg unabhängig vom Körpergewicht) als Rescue-Therapie verabreicht werden.

### *Datenschnitte*

Der erste Datenschnitt in der COMMODORE 1 mit dem Datum 16. November 2022 stellt die primäre Analyse dar und war im Statistischen Analyseplan präspezifiziert. Er erfolgte nach Anpassung des Studienprotokolls (Protokollversion 6) und vorzeitigem Rekrutierungsstopp in die randomisierten Arme A und B parallel zum Zeitpunkt der primären präspezifizierten Wirksamkeitsanalyse in der COMMODORE 2. Zu diesem Zeitpunkt hatten fünf Patienten der COMMODORE 1 noch nicht die 24-wöchige Behandlungsphase abgeschlossen. Aufgrund der insgesamt geringen Patientenzahl fehlen daher wesentliche Informationen für die Nutzenbewertung, weshalb dieser Datenschnitt nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wird.

Auf Anforderung der FDA erfolgte am 31. Mai 2023 ein weiterer Datenschnitt (120 Tage Safety Update). Dieser war gemäß Protokoll und SAP nicht präspezifiziert und es liegt kein CSR vor. Zum Zeitpunkt dieses Datenschnitts hatten nun aber alle Patienten die 24-wöchige Behandlungsphase abgeschlossen (Randomisierung des letzten Patienten am 02. November 2022). Ebenso wurden alle Endpunkte vollständig erhoben. Somit liegt zu diesem Datenschnitt für alle randomisierten Patienten der Arme A und B ein wesentlicher Erkenntnisgewinn in bedeutsamem Umfang gegenüber dem ersten Datenschnitt vor. Entsprechend wird für die COMMODORE 1-Studie der Datenschnitt vom 31. Mai 2023 für die Nutzenbewertung herangezogen. Die Darstellung sämtlicher Wirksamkeits- und Verträglichkeitsendpunkte basiert auf diesem Datenschnitt.

Ein weiterer Datenschnitt erfolgte am 12. März 2024, jedoch ausschließlich für Publikationszwecke. Dieser Datenschnitt war weder im Studienprotokoll präspezifiziert noch von einer Zulassungsbehörde gefordert und ist daher für die Nutzenbewertung nicht relevant.

### **Analysepopulationen**

**Primäre Analysepopulation:** Die Analysepopulation für die Wirksamkeitsendpunkte umfasst für die COMMODORE 1 alle Patienten mit PNH aus den randomisierten Studienarmen A und B, die zum Zeitpunkt des CCOD mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die mindestens ein gültiger LDH-Wert durch das Zentrallabor vorliegt, der nach der ersten i.v. Infusion im Rahmen der geplanten Behandlung erhoben wurde.

**Verträglichkeitspopulation:** Die Analysepopulation für die Endpunkte der Verträglichkeit umfasst für die COMMODORE 1 alle Patienten mit PNH aus den randomisierten Studienarmen A und B, die zum Zeitpunkt des CCOD mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

### **Deskriptive Beschreibung der pädiatrischen Patienten (Arm C)**

Für die COMMODORE 1 wurde der einzige pädiatrische Patient erst etwa zwei Wochen vor der primären Analyse eingeschlossen. Daher sind die Wirksamkeitsdaten für diesen Patienten begrenzt und werden nicht beschrieben.

### **Charakterisierung der Studienpopulation der COMMODORE 2 und COMMODORE 1**

Die Studienpopulation der COMMODORE 2 ist homogen (siehe Tabelle 4-12), es liegen keine wesentlichen Unterschiede zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe vor. Das mediane Alter liegt bei 36 Jahren im Crovalimab- und 38 Jahren im Eculizumab-Arm und in beiden Armen wiegen nahezu alle Patienten unter 100 kg. Alle eingeschlossenen Patienten der COMMODORE 2 haben mindestens ein assoziiertes Symptom oder Anzeichen einer PNH. Der Anteil an Patienten mit einer AA in der Vorgeschichte ist ebenfalls in beiden Armen gleich. Die PNH-Klonggröße ist ebenfalls vergleichbar. Auch die Patienten mit einer AA in der Vorgeschichte weisen einen klinisch relevanten PNH-Klon auf (siehe Anhang 4-G), der eine Indikationsstellung für einen C5-Komplementinhibitor darstellt. Unter Crovalimab ist der Anteil der Männer etwas höher als unter Eculizumab (Crovalimab: 57,5 %, Eculizumab: 50,7 %). Darüber hinaus gibt es leichte Unterschiede zwischen den Gruppen bezüglich der geografischen Region und damit verbundener Ethnizität, jedoch stellen diese Unterschiede keine wesentlichen Differenzen zwischen den Gruppen dar.

Auch in der COMMODORE 1 liegt keine wesentliche Inhomogenität zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe vor (siehe Tabelle 4-12). Geringe Unterschiede gibt es sowohl beim Alter (medianes Alter Crovalimab: 42,5 Jahre, medianes Alter Eculizumab: 49 Jahre) als auch beim Anteil der Männer (Crovalimab: 45,5 %, Eculizumab: 50,0 %). Die übrigen Charakteristika sind zwischen den beiden Gruppen ausgeglichen.

Weitere Details, insbesondere zur supportiven Therapie und sonstigen Begleitmedikation der Patienten, finden sich in Anhang 4-G.

## Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse der Phase III-Studien COMMODORE 2 und COMMODORE 1 auf den deutschen Versorgungskontext wird unter den Gesichtspunkten allgemeiner Patientencharakteristika und der klinischen Versorgung der Patienten mit symptomatischer hämolytischer PNH bewertet.

Etwa die Hälfte der Studienzentren in beiden Studien befanden sich in europäischen Ländern, darunter auch Deutschland (COMMODORE 2: Frankreich, Deutschland, Griechenland, Litauen, Niederlande, Polen, Portugal, Rumänien, Spanien, Schweden, Ukraine; COMMODORE 1: Belgien, Deutschland, Estland, Frankreich, Griechenland, Irland, Italien, Niederlande, Polen, Portugal, Spanien, Schweden, Tschechien, Ungarn). Der Anteil kaukasischer Studienteilnehmer ist in beiden Studien repräsentativ (COMMODORE 2: n = 60, 29,6 %; COMMODORE 1: n = 63, 73,3 %).

Das mittlere Alter beträgt 40,9 Jahre (17–78 Jahre) in COMMODORE 2 bzw. 47,0 Jahre (21–85 Jahre) in COMMODORE 1 und ist somit vergleichbar mit dem mittleren Erkrankungsalter gemäß der Auswertung der deutschen Population des internationalen PNH-Registers, welches je nach Behandlungsgruppe zwischen 35,7–46,5 Jahren liegt (76). Ebenso ist die Geschlechterverteilung in beiden COMMODORE-Studien (COMMODORE 2: männlich: 55,2 %, weiblich: 44,8 %; COMMODORE 1: männlich: 47,7 %, weiblich: 52,3 %) ausgewogen und entspricht damit der Verteilung in der deutschen Patientenpopulation (Anteil weiblicher Patientinnen je nach Behandlungsgruppe zwischen 45,6–54,5 %) (76).

Der in den COMMODORE-Studien gewählte Komparator Eculizumab – ein monoklonaler Antikörper zur Inhibition des terminalen Komplementsystems C5 – entspricht der in Deutschland etablierten PNH-Therapie bei hämolytischen, symptomatischen Patienten. So empfiehlt die DGHO-Leitlinie für die Behandlung von symptomatischen Patienten mit hämolytischer PNH primär eine C5-inhibierende Therapie mit Eculizumab oder Ravulizumab, wobei beide Therapieoptionen bei Patienten mit hämolytischer PNH gleichwertig empfohlen werden. Außerdem sollten gemäß der DGHO-Leitlinie symptomatische PNH-Patienten zusätzlich zur C5-Blockade eine supportive Therapie erhalten. Diese umfasst z. B. die Substitution von Erythrozytenkonzentraten, die Gabe von Folsäure, eine immunsuppressive Therapie, eine Antikoagulation und im Rahmen bakterieller Infektionen eine entsprechende Antibiose. In den COMMODORE-Studien war die Gabe supportiver Therapie erlaubt und wurde konsequent umgesetzt. Insofern bildet der gewählte Komparator Eculizumab sowie die erlaubten supportiven Therapien die von der Fachgesellschaft empfohlene Standardtherapie in Deutschland ab (76). Zusammenfassend sind die Ergebnisse der Studien COMMODORE 2 und COMMODORE 1 hinsichtlich der demographischen Charakteristika, der eingeschlossenen Patienten sowie der Vergleichstherapie auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

#### 4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-13: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie                | Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz | Verdeckung der Gruppenzuteilung | Verblindung |                      | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial auf Studienebene |
|-----------------------|---|---------------------------------|-------------|----------------------|---------------------------------------|-------------------------|---------------------------------------|
|                       |   |                                 | Patient     | Behandelnde Personen |                                       |                         |                                       |
| COMMODORE 2 (BO42612) | ja  | ja                              | nein        | nein                 | ja                                    | ja                      | niedrig                               |
| COMMODORE 1 (BO42161) | ja  | ja                              | nein        | nein                 | ja                                    | nein                    | niedrig                               |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Weder für die COMMODORE 2 noch für die COMMODORE 1-Studie ist von einem relevanten Verzerrungspotenzial auszugehen, da eine adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz vorlag, die Gruppenzuteilung verdeckt erfolgte, die Studien verblindet waren und keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen. In der COMMODORE 2-Studie konnten keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte identifiziert werden. Sonstige Aspekte in der COMMODORE 1-Studie umfassen die frühzeitige Beendigung der Randomisierung und die daraus resultierende nur noch explorative Erhebung der Wirksamkeitsendpunkte. Zusammenfassend wird allerdings davon ausgegangen, dass dies keinen relevanten Einfluss auf das Verzerrungspotenzial der Studie hat.



### 4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-14: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie                   | Mortalität  | Morbidität   | Gesundheits-<br>bezogene<br>Lebensqualität   | Verträglichkeit  | Supportive<br>Analysen  |
|--------------------------|---|--|--|--|---|
|                          | ja  | ja   | ja   | ja   | ja  |
| COMMODORE 2<br>(BO42612) | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtüberleben</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Transfusionsvermeidung</li> <li>• Durchbruchhämolyse</li> <li>• Schwere unerwünschte vaskuläre Ereignisse</li> <li>• EQ-5D VAS</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen)</li> <li>• FACIT-Fatigue</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Generelle Verträglichkeit</li> <li>• Spezifische Verträglichkeit</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• TSQM-9</li> <li>• EORTC IL 40</li> </ul> |
|                          | ja  | ja   | ja   | ja   | ja  |
| COMMODORE 1<br>(BO42161) | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtüberleben</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Transfusionsvermeidung</li> <li>• Durchbruchhämolyse</li> <li>• Schwere unerwünschte vaskuläre Ereignisse</li> <li>• EQ-5D VAS</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen)</li> <li>• FACIT-Fatigue</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Generelle Verträglichkeit</li> <li>• Spezifische Verträglichkeit</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• TSQM-9</li> <li>• EORTC IL 40</li> </ul> |

Abkürzungen: EORTC IL 40: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Item Library 40; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire; EQ-5D VAS: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions Visual Analogue Scale; FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue; TSQM-9: Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication – 9 items

Tabelle 4-15: Navigierbare Übersicht der Ergebnisse aus COMMODORE 2 und COMMODORE 1

| Ergebnisse  | COMMODORE 2 | COMMODORE 1  |
|---|-------------|--------------|
| Gesamtüberleben   |             | Tabelle 4-18 |
| Transfusionsvermeidung  |             | Tabelle 4-21 |
| Durchbruchhämolyse  |             | Tabelle 4-24 |
| Schwere unerwünschte vaskuläre Ereignisse   |             | Tabelle 4-27 |
| EQ-5D VAS   |             | Tabelle 4-31 |
| EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen)   |             | Tabelle 4-35 |
| FACIT-Fatigue   |             | Tabelle 4-39 |
| TSQM-9  |             | Tabelle 4-40 |
| EORTC IL 40   |             | Tabelle 4-41 |
| Generelle Verträglichkeit   |             | Tabelle 4-44 |
| Spezifische Verträglichkeit   |             | Tabelle 4-45 |
| Abkürzungen: EORTC IL 40: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Item Library 40; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire; EQ-5D VAS: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions Visual Analogue Scale; FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue; TSQM-9: Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication – 9 items |             |              |

Die Auswertungen für die Mortalität, sowie Morbiditäts- und Lebensqualitätsendpunkte erfolgt anhand der PAP (siehe Abschnitt 4.2.5.2). Da ein Patient der COMMODORE 2-Studie bereits kurz nach der initialen i.v. Verabreichung der Studienmedikation verstarb, konnte kein LDH-Wert nach Randomisierung erhoben werden. Somit war dieser Patient nicht Teil der PAP. In der COMMODORE 1-Studie umfasst die PAP alle randomisierten Patienten.

Die Auswertungen der Verträglichkeit werden, wie in Abschnitt 4.2.5.2 bereits dargestellt, anhand der Verträglichkeitspopulation durchgeführt. Im Rahmen der COMMODORE 2- und COMMODORE 1-Studien umfasst diese alle randomisierten Patienten.

#### 4.3.1.3.1 Mortalität – RCT

##### 4.3.1.3.1.1 Gesamtüberleben – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.

2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine

Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:
  - UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
  - Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
  - zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.
6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).
7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-16: Operationalisierung von Gesamtüberleben

| Studie  | Operationalisierung   |
|---|---|
| COMMODORE 2<br>(BO42612)  | <p>Das Gesamtüberleben (OS, Overall survival) ist definiert als Zeit zwischen Randomisierung und dem Tod aufgrund jedweder Ursache.</p> <p>Das Ereignis (Tod des Patienten) ist eindeutig feststellbar und nicht subjektiv interpretierbar (14, 15). Die Validität von OS ist somit durch die eindeutige und objektive Definition gegeben. Die Patientenrelevanz des Endpunktes ist per Definition gegeben. Der Endpunkt OS wurde im Rahmen der Studie nicht präspezifiziert. Eine Auswertung erfolgte im Rahmen der Analyse des Nutzendossiers.</p> <p><u>Analyse:</u> Die Ergebnisse des OS werden als Time-To-Event-Analysen dargestellt. Die Analysen wurden mit einem Cox-Regressionsmodell durchgeführt. In dem Modell für die Wirksamkeitsendpunkte wurden neben dem Behandlungsarm auch die bei der Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren berücksichtigt. Zur Quantifizierung des Behandlungseffekts wird jeweils das HR und das zugehörige 95 %-Konfidenzintervall (KI) dargestellt. Zusätzlich werden p-Werte basierend auf dem zweiseitigen Log-Rank-Test sowie Kaplan-Meier Kurven einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko dargestellt. Zudem wurde die mediane Überlebenszeit mit zugehörigem 95 %-KI aus dem Kaplan-Meier-Schätzer berechnet.</p> <p><u>Zensierung:</u> Patienten, für die zum Ende der Behandlungsphase in Woche 25 das Ereignis Tod nicht dokumentiert wurde, werden zum letzten bekannten Überlebenszeitpunkt zensiert. Patienten, für die zum Ende der Behandlungsphase das Ereignis Tod nicht dokumentiert und keine Post-Baseline-Überlebensinformation vorliegt, werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert.</p> <p><u>Analysepopulation:</u> Die Analysen wurden auf der PAP durchgeführt.</p> <p><u>Datenschnitt:</u> 16. November 2022</p> |
| COMMODORE 1<br>(BO42161)  | <p>Operationalisierung und Analyse identisch zu COMMODORE 2</p> <p><u>Datenschnitt:</u> 31. Mai 2023</p>  |
| Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; OS: Gesamtüberleben (Overall survival); PAP: Primäre Analysepopulation |   |

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-A.*

Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie      | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|-------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| COMMODORE 2 | niedrig                               | nein                        | ja                                  | ja                                    | ja                      | niedrig                       |
| COMMODORE 1 | niedrig                               | nein                        | ja                                  | ja                                    | ja                      | niedrig                       |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

### **COMMODORE 2**

Die Erhebung des Endpunktes Gesamtüberleben ist unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren erfolgt. Entsprechend kann von einer unverzerrten Bewertung ausgegangen werden. Das Intention-to-treat (ITT)-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte, wurden nicht identifiziert. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft (siehe auch Anhang 4-F).

### **COMMODORE 1**

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials ist identisch zu COMMODORE 2. (siehe auch Anhang 4-F).

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*





Bis zum Zeitpunkt des Datenschnittes vom 16. November 2022 trat in der COMMODORE 2-Studie innerhalb der PAP sowohl unter Crovalimab als auch unter Eculizumab jeweils ein Todesfall auf. Keiner der Todesfälle stand gemäß Beurteilung durch den Prüfarzt im Zusammenhang mit der Studienmedikation. Das mediane Überleben kann aufgrund der Patienten mit Ereignissen von lediglich n = 1 in beiden Gruppen nicht berechnet werden. Es ergibt sich kein signifikanter Unterschied in den Überlebensraten zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Im Rahmen der COMMODORE 2 erlitt eine Patientin im Crovalimab-Arm an Studientag eins ein MAVE in Form eines Herzinfarkts und verstarb infolgedessen an Studientag zwei. Nach Ermessen des Prüfarztes stand dieses UE nicht im Zusammenhang mit der Behandlung mit Crovalimab. Eine retrospektive Analyse der Laborwerte ergab, dass diese Patientin bereits vor der Verabreichung von Crovalimab einen Herzinfarkt erlitten hatte. Da für diese Patientin kein Post-Baseline LDH-Wert mehr erhoben wurde, geht die Patientin nicht in die Analysen der PAP mit ein. Eine ergänzende Analyse unter Einschluss aller Patienten findet sich in Anhang 4-G.

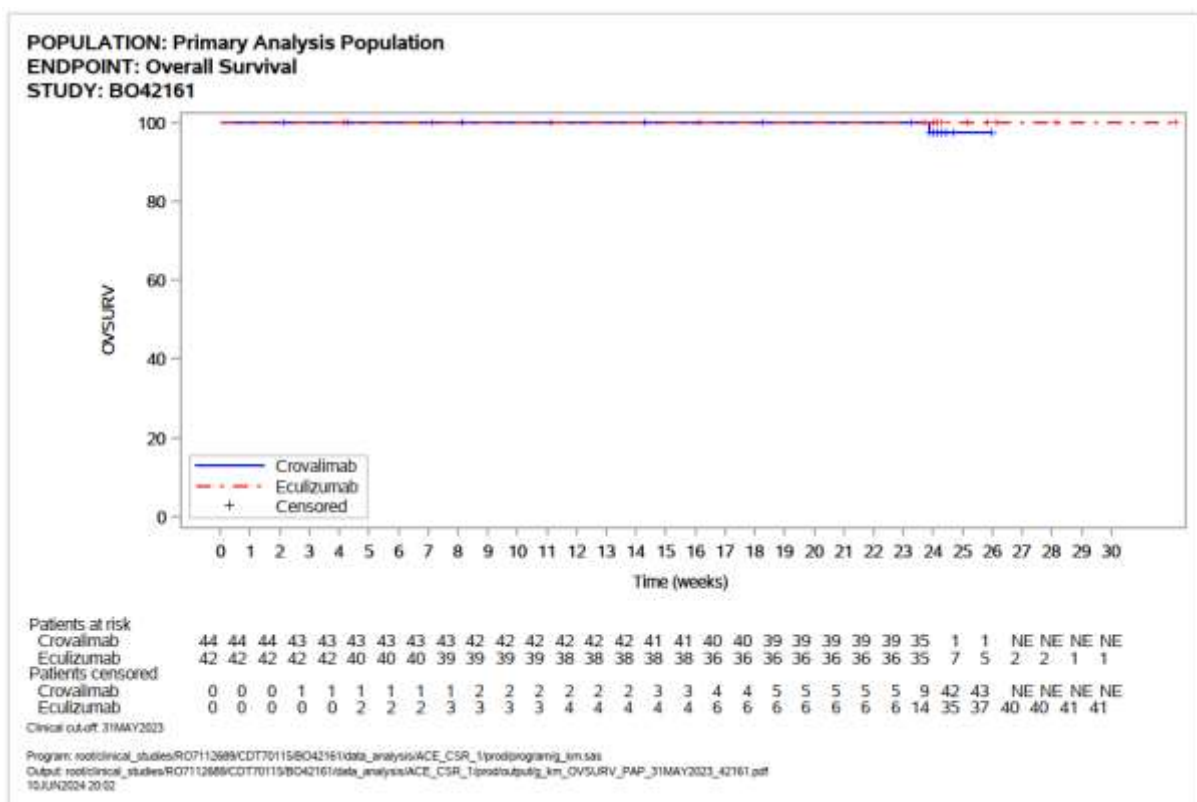


Abbildung 4-6:Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben, Datenschnitt 31. Mai 2023 – COMMODORE 1-Studie (Primäre Analysepopulation)

Im Rahmen der COMMODORE 1 kam es bei einem Patienten der PAP im Crovalimab-Arm zu einem Todesfall. Gemäß der Beurteilung des Prüfarztes steht der Tod des Patienten nicht in Zusammenhang mit der Studienmedikation. Keiner der Patienten unter Eculizumab-Therapie

verstarb während des Beobachtungszeitraums. Die mediane Überlebensdauer konnte nicht berechnet werden, da ausschließlich ein Ereignis aufgetreten ist. Es zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Nach Woche 25 wurde in der COMMODORE 1 im Crovalimab-Arm ein Todesfall aufgrund von Dickdarmkrebs berichtet. Dieser Tod stand ebenfalls nicht im Zusammenhang mit der Behandlung mit Crovalimab. Da das Ereignis am Studientag 198 auftrat und an Tag 211 zu einem tödlichen Ausgang führte, fließt dies nicht in die Analysen der PAP mit ein. Eine ergänzende Analyse unter Berücksichtigung des gesamten Beobachtungszeitraums findet sich in Anhang 4-G.

*Deskriptive Beschreibung der pädiatrischen Patienten (COMMODORE 2, Arm C)*

Bei den pädiatrischen Patienten, die in der COMMODORE 2 im nicht randomisierten, deskriptiven Arm C eingeschlossen wurden (n = 6), wurden keine Todesfälle gemeldet.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

### 4.3.1.3.2 Morbidität – RCT

#### 4.3.1.3.2.1 Transfusionsvermeidung – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-19: Operationalisierung von Transfusionsvermeidung

| Studie  | Operationalisierung   |
|---|---|
| COMMODORE 2<br>(BO42612)  | <p>Die Transfusionsvermeidung ist definiert als Anzahl der Patienten, die gemessen ab Baseline bis Woche 25 (nach 24-wöchiger Behandlung) keine Transfusion mit konzentriertem Erythrozytenkonzentrat (pRBC) erhalten haben und die gemäß der im Protokoll spezifizierten Richtlinien keine Transfusion benötigen haben.</p> <p>Die Kriterien für eine pRBC-Transfusion wurden wie folgt definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hämoglobinwert <math>\leq 9</math> g/dL mit Symptomen oder Anzeichen von ausreichendem Schweregrad, um nach Ermessen des Prüfarztes eine Transfusion zu rechtfertigen,</li> <li>• Hämoglobinwert <math>\leq 7</math> g/dL, unabhängig von klinischen Anzeichen oder Symptomen</li> </ul> <p>Klinische Symptome, die eine Transfusion begründen, sind Angina pectoris, Synkope, Schwindel, Verwirrung, schwere oder sich verschlechternde Kurzatmigkeit, schwere oder sich verschlechternde Müdigkeit, Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke oder neue oder sich verschlechternde Herzinsuffizienz.</p> <p>Trifft eines der beiden Kriterien zu, bestimmt der Prüfarzt die erforderliche Anzahl der zu verabreichenden pRBC. Die Verabreichung der Transfusion sollte innerhalb von 48 Stunden nach der Hämoglobinwertbestimmung erfolgen.</p> <p>Bei erforderlicher Transfusion erfolgte die Dokumentation der Hb-Werte, der Symptome und Anzeichen, die eine Transfusion erforderlich machen, des Zeitpunktes und der Anzahl der pRBC.</p> <p>Eine Erhebung über erfolgte pRBC Transfusionen wurde während des Screenings (im Zeitraum von 4 Wochen bis 1 Woche vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation), während des randomisierten Behandlungszeitraums in Woche 1 an Tag 1 und 2, in Woche 2, 3, 4, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25 sowie zur Follow-up Visite 24 Wochen nach der letzten Verabreichung des Studienmedikaments durchgeführt.</p> <p><u>Analyse:</u> Die Ergebnisse der Transfusionsvermeidung werden als Responderanalysen präsentiert mit den Anteilen der Patienten, die gemessen bis Woche 25 keine Transfusion mit pRBC erhalten haben. Zum Vergleich der beiden Behandlungsgruppen werden die relativen und absoluten Effektmaße (gewichtete Risikoreduktion [GRR], Odds ratio [OR], relatives Risiko [RR]) und die zugehörigen 95 %-Konfidenzintervalle modellbasiert berechnet. Die inhaltliche und statistische Interpretation der binären Endpunkte basiert auf dem relativen Risiko. Der p-Wert wird analog zum CSR für die gewichtete Risikoreduktion angegeben und wurde mittels Cochran-Mantel-Haenszel Test berechnet (63).</p> <p><u>Analysepopulation:</u> Die Analysen wurden auf der PAP durchgeführt.</p> <p><u>Datenschnitt:</u> 16. November 2022</p> |
| COMMODORE 1<br>(BO42161)  | <p>Operationalisierung und Erhebung identisch zu COMMODORE 2</p> <p><u>Analysepopulation:</u> Die Analysen wurden auf der PAP durchgeführt.</p> <p><u>Datenschnitt:</u> 31. Mai 2023</p>  |
| Abkürzungen: dL: Deziliter; g: Gramm; PAP: primäre Analysepopulation; pRBC: konzentriertes Erythrozytenkonzentrat |   |

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-A.*

Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Transfusionsvermeidung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie      | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|-------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| COMMODORE 2 | niedrig                               | nein                        | ja                                  | ja                                    | ja                      | niedrig                       |
| COMMODORE 1 | niedrig                               | nein                        | ja                                  | ja                                    | ja                      | niedrig                       |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

### **COMMODORE 2**

Die Erhebung des Endpunktes Transfusionsvermeidung ist unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren erfolgt. Entsprechend kann von einer unverzerrten Bewertung ausgegangen werden. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte, wurden nicht identifiziert. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft (siehe auch Anhang 4-F).

### **COMMODORE 1**

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials ist identisch zu COMMODORE 2 (siehe auch Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-21: Ergebnisse für Transfusionsvermeidung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Primäre Analysepopulation)

| Studie                   | Patienten mit Ereignis<br>n/N (%) |                 | Statistische Analysen       |                         |                         |                     |
|--------------------------|-----------------------------------|-----------------|-----------------------------|-------------------------|-------------------------|---------------------|
|                          | Crovalimab                        | Eculizumab      | GRR<br>[95 %-KI]            | OR<br>[95 %-KI]         | RR<br>[95 %-KI]         | p-Wert <sup>a</sup> |
| COMMODORE 2 <sup>b</sup> | 88/134<br>(65,7)                  | 47/69<br>(68,1) | -2,80<br>[-15,67;<br>11,14] | 0,86<br>[0,45;<br>1,68] | 0,99<br>[0,83;<br>1,17] | 0,6655              |
| COMMODORE 1 <sup>c</sup> | 35/44<br>(79,5)                   | 34/42<br>(81,0) | 0,60<br>[-16,30;<br>17,45]  | 1,07<br>[0,27;<br>4,21] | 0,97<br>[0,87;<br>1,08] | 0,9230              |

a: der p-Wert bezieht sich auf den Cochran-Mantel-Haenszel Test  
b: Datenschnitt: 16. November 2022  
c: Datenschnitt: 31. Mai 2023  
Abkürzungen: GRR: Gewichtete Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds ratio, RR: Relatives Risiko

Im Rahmen der COMMODORE 2 zeigt sich zum Ende der primären Behandlungsphase in Woche 25 im Endpunkt Transfusionsvermeidung kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Patienten, die Crovalimab erhalten haben und den Patienten mit Eculizumab-Therapie. Im Crovalimab-Arm benötigten 65,7 %, im Eculizumab 68,1 % der Patienten keine Transfusion.

Auch bei der COMMODORE 1 zeigen sich zum Ende der primären Behandlungsphase vergleichbare Anteile an Patienten mit Transfusionsvermeidung. Der Unterschied zwischen den beiden Therapiearmen ist nicht signifikant. Im Crovalimab-Arm benötigten 79,5 %, im Eculizumab 81,0 % der Patienten keine Transfusion.

#### *Deskriptive Beschreibung der pädiatrischen Patienten (COMMODORE 2, Arm C)*

Vier von sechs der pädiatrischen Patienten in der COMMODORE 2 erreichten den Endpunkt Transfusionsvermeidung von Studienbeginn bis Woche 25 (77).

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse*

*durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend.

#### 4.3.1.3.2.2 Durchbruchhämolyse – RCT

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-22: Operationalisierung von Durchbruchhämolyse

| Studie  | Operationalisierung   |
|---|---|
| COMMODORE 2<br>(BO42612)  | <p>Durchbruchhämolyse (BTH; Breakthrough hemolysis) ist definiert als Anzahl an Patienten mit mindestens einem neuen oder sich verschlechternden Symptom oder Anzeichen einer intravaskulären Hämolyse (Fatigue, Hämoglobinurie, Abdominalschmerz, Kurzatmigkeit [Dyspnoe], Anämie [Hämoglobin &lt; 10 g/dL], schwerwiegendes unerwünschtes vaskuläres Ereignis [wie im Protokoll definiert, inklusive Thrombose], Dysphagie, oder Erektionsstörungen) bei gleichzeitigem Vorliegen eines erhöhten LDH-Wertes <math>\geq 2 \times</math> ULN nach vorheriger Reduktion von LDH zu <math>\leq 1,5 \times</math> ULN durch die Behandlung.</p> <p>Die Erhebung der BTH erfolgte zu den Studienvisiten an Tag 1 und 2 in Woche 1, sowie in Woche 2, 3, 4, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, sowie zur Follow-up Visite 24 Wochen nach der zuletzt verabreichten Studienmedikation.</p> <p><u>Analyse:</u> Die Ergebnisse der BTH werden als Responderanalysen mit den Anteilen der Patienten mit auftretendem Ereignis bis Woche 25 angegeben. Zum Vergleich der beiden Behandlungsgruppen werden die relativen und absoluten Effektmaße (gewichtete Risikoreduktion [GRR], Odds ratio [OR], relatives Risiko [RR]) und die zugehörigen 95 %-Konfidenzintervalle modellbasiert berechnet. Die inhaltliche und statistische Interpretation der binären Endpunkte basiert auf dem relativen Risiko. Der p-Wert wird analog zum CSR für die gewichtete Risikoreduktion angegeben und wurde mittels Cochran-Mantel-Haenszel Test berechnet (63).</p> <p><u>Analysepopulation:</u> Die Analysen wurden auf der PAP durchgeführt.</p> <p><u>Datenschnitt:</u> 16. November 2022</p> |
| COMMODORE 1<br>(BO42161)  | <p>Operationalisierung und Erhebungszeitpunkte identisch zu COMMODORE 2</p> <p><u>Analysepopulation:</u> Die Analysen wurden auf der PAP durchgeführt.</p> <p><u>Datenschnitt:</u> 31. Mai 2023</p>   |
| <p>Abkürzungen: BTH: Durchbruchhämolyse (Breakthrough hemolysis); dL: Deziliter; g: Gramm; LDH: Laktatdehydrogenase; PAP: primäre Analysepopulation; ULN: Upper limit of normal</p> |   |

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Durchbruchhämolysen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie      | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|-------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| COMMODORE 2 | niedrig                               | nein                        | ja                                  | ja                                    | ja                      | niedrig                       |
| COMMODORE 1 | niedrig                               | nein                        | ja                                  | ja                                    | ja                      | niedrig                       |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

### COMMODORE 2

Die Erhebung des Endpunktes BTH ist unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren erfolgt. Entsprechend kann von einer unverzerrten Bewertung ausgegangen werden. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte, wurden nicht identifiziert. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft (siehe auch Anhang 4-F).

### COMMODORE 1

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials ist identisch zu COMMODORE 2 (siehe auch Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-24: Ergebnisse für Durchbruchhämolyse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Primäre Analysepopulation)

| Durchbruchhämolyse       |                                   |                 |                          |                      |                      |                     |
|--------------------------|-----------------------------------|-----------------|--------------------------|----------------------|----------------------|---------------------|
| Studie                   | Patienten mit Ereignis<br>n/N (%) |                 | Statistische Analysen    |                      |                      |                     |
|                          | Crovalimab                        | Eculizumab      | GRR<br>[95 %-KI]         | OR<br>[95 %-KI]      | RR<br>[95 %-KI]      | p-Wert <sup>a</sup> |
| COMMODORE 2 <sup>b</sup> | 14/134<br>(10,4)                  | 10/69<br>(14,5) | -3,90<br>[-14,82; 5,26]  | 0,70<br>[0,29; 1,67] | 0,72<br>[0,34; 1,54] | 0,4358              |
| COMMODORE 1 <sup>c</sup> | 5/44<br>(11,4)                    | 5/42<br>(11,9)  | -1,10<br>[-15,60; 13,04] | 0,90<br>[0,24; 3,40] | 0,94<br>[0,30; 2,92] | 0,8757              |

a: Der p-Wert bezieht sich auf den Cochran-Mantel-Haenszel Test  
b: Datenschnitt: 16. November 2022  
c: Datenschnitt: 31. Mai 2023  
Abkürzungen: GRR: Gewichtete Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis;  
N: Anzahl der Patienten; OR: Odds ratio, RR: Relatives Risiko

Im Rahmen der COMMODORE 2 zeigt sich zum Ende der primären Behandlungsphase in Woche 25 im Endpunkt BTH kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Patienten, die Crovalimab erhalten haben und den Patienten mit Eculizumab-Therapie. Im Crovalimab-Arm kam es bei 10,4 %, im Eculizumab bei 14,5 % der Patienten zu einer BTH.

Während den 24 Wochen der primären Behandlungsphase der COMMODORE 1 zeigt sich im Endpunkt BTH kein signifikanter Unterschied zwischen den Therapiearmen. Bei den Patienten unter Crovalimab kam es bei 11,4 % und bei den Patienten unter Eculizumab bei 11,9 % zu einer BTH.

#### *Deskriptive Beschreibung der pädiatrischen Patienten (COMMODORE 2, Arm C)*

In der pädiatrischen Population (deskriptiver Arm C der COMMODORE 2) kam es bei keinem Patienten zu einer BTH (77).

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum*



*einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend.

#### 4.3.1.3.2.3 Schwere unerwünschte vaskuläre Ereignisse – RCT

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-25: Operationalisierung von schwere unerwünschte vaskuläre Ereignisse

| Studie                   | Operationalisierung   |
|--------------------------|---|
| COMMODORE 2<br>(BO42612) | <p>Die Erhebung schwerer unerwünschter vaskulärer Ereignisse (MAVE; Major adverse vascular events) erfolgte ab Baseline bis zu Woche 25. Die Informationen zu Diagnosemethode (z. B. MRT, Ultraschall, Angiogramm), das Datum der Diagnosestellung sowie das Datum, an dem das MAVE behoben wurde (oder gegebenenfalls, ob es weiter andauert) wurde erfasst und der Patientenakte hinzugefügt.</p> <p>Folgende Ereignisse wurden als MAVE definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Thrombophlebitis / tiefe Venenthrombose</li> <li>• Pulmonaler Embolus (Lungenembolie)</li> <li>• Myokardinfarkt (Herzinfarkt)</li> <li>• Transitorische ischämische Attacke (TIA)</li> <li>• Instabile Angina pectoris</li> <li>• Nierenvenenthrombose</li> <li>• Akuter peripherer Gefäßverschluss</li> <li>• Mesenterial-/Viszeralvenenthrombose oder -infarkt</li> <li>• Lebervenen-/ Pfortaderthrombose (Budd-Chiari Syndrom)</li> <li>• Zerebraler Arterienverschluss/Schlaganfall</li> <li>• Zerebraler Venenverschluss</li> <li>• Nierenthrombose</li> <li>• Gangrän (nicht traumatisch, nicht diabetisch)</li> <li>• Amputation (nicht traumatisch, nicht diabetisch)</li> <li>• Dermale Thrombose</li> <li>• Sonstige</li> </ul> <p>Die Erhebung unerwünschter Ereignisse und damit auch die Erhebung von MAVE erfolgte zu jedem Untersuchungszeitpunkt und fand während des randomisierten Behandlungszeitraums zu Tag 1 und 2 in Woche 1, in den Wochen 2, 3, 4, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, sowie zur Follow-up Visite 24 Wochen später (vorausgesetzt, der Patient erhielt Crovalimab nicht weiterhin im Rahmen der Extensionsstudie) statt.</p> |

|  |   |
|--|---|
|  | <p><u>Analyse:</u> Die Ergebnisse von MAVE werden als Responderanalysen mit den Anteilen der Patienten mit auftretendem Ereignis bis Woche 25 angegeben. Zum Vergleich der beiden Behandlungsgruppen werden die relativen und absoluten Effektmaße (gewichtete Risikoreduktion [GRR], Odds ratio [OR], relatives Risiko [RR]) und die zugehörigen 95 %-Konfidenzintervalle modellbasiert berechnet. Die inhaltliche und statistische Interpretation der binären Endpunkte basiert auf dem relativen Risiko. Der p-Wert wird analog zum CSR für die gewichtete Risikoreduktion angegeben und wurde mittels Cochran-Mantel-Haenszel Test berechnet (63).</p> <p><u>Analysepopulation:</u> Die Analysen wurden auf der PAP<sup>a</sup> durchgeführt.</p> <p><u>Datenschnitt:</u> 16. November 2022</p> |
| COMMODORE 1 (BO42161)  | <p>Operationalisierung und Erhebungszeitpunkte identisch zu COMMODORE 2</p> <p><u>Analysepopulation:</u> Die Analysen wurden auf der PAP durchgeführt.</p> <p><u>Datenschnitt:</u> 31. Mai 2023</p>   |
| <p>a: In der Gesamtpopulation der COMMODORE 2 erlitt ein Patient des Crovalimab-Arms ein MAVE mit Todesfolge. Dieser Patient ist gemäß Definition nicht Teil der primären Analysepopulation und daher nicht an dieser Stelle, sondern unter 4.3.1.3.5 dargestellt.</p> <p>Abkürzungen: MAVE: Schwere unerwünschte vaskuläre Ereignisse (Major adverse vascular events); MRT: Magnetresonanztomographie; PAP: primäre Analysepopulation</p> |   |

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für schwere unerwünschte vaskuläre Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie      | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|-------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| COMMODORE 2 | niedrig                               | nein                        | ja                                  | ja                                    | ja                      | niedrig                       |
| COMMODORE 1 | niedrig                               | nein                        | ja                                  | ja                                    | ja                      | niedrig                       |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

### COMMODORE 2

Die Erhebung des Endpunktes MAVE ist unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren erfolgt. Entsprechend kann von einer unverzerrten Bewertung ausgegangen werden. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte, wurden nicht

identifiziert. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft (siehe auch Anhang 4-F).

### COMMODORE 1

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials ist identisch zu COMMODORE 2 (siehe auch Anhang 4-F).

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-27: Ergebnisse für schwere unerwünschte vaskuläre Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Primäre Analysepopulation)

| Studie                   | Patienten mit Ereignis<br>n/N (%) |               | Statistische Analysen |                    |                 |                     |
|--------------------------|-----------------------------------|---------------|-----------------------|--------------------|-----------------|---------------------|
|                          | Crovalimab                        | Eculizumab    | GRR<br>[95 %-KI]      | OR<br>[95 %-KI]    | RR<br>[95 %-KI] | p-Wert <sup>a</sup> |
| COMMODORE 2 <sup>b</sup> | 0/134<br>(0,0)                    | 1/69<br>(1,4) | n. b.                 | 0,00<br>[0,00; NA] | n. b.           | n. b.               |
| COMMODORE 1 <sup>c</sup> | 0/44<br>(0,0)                     | 1/42<br>(2,4) | n. b.                 | 0,00<br>[0,00; NA] | n. b.           | n. b.               |

a: Der p-Wert bezieht sich auf den Cochran-Mantel-Haenszel Test  
b: Datenschnitt: 16. November 2022  
c: Datenschnitt : 31. Mai 2023  
Abkürzungen: GRR : Gewichtete Risikoreduktion ; HR: Hazard ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; n. b.: nicht berechenbar; OR: Odds ratio

Im Rahmen der COMMODORE 2 zeigt sich zum Ende der primären Behandlungsphase in Woche 25 im Endpunkt MAVE kein Unterschied zwischen den Patienten, die Crovalimab erhalten haben und den Patienten mit Eculizumab-Therapie. Im Crovalimab-Arm erlitt kein Patient (0 %), im Eculizumab ein Patient (1,4 %) ein MAVE. Aufgrund der geringen Anzahl der Ereignisse können keine statistischen Analysen durchgeführt werden.

Der Endpunkt MAVE trat in der COMMODORE 1 bei einem Patienten des Eculizumab-Arms (2,4 %) auf. Keiner der Crovalimab-Patienten zeigte ein entsprechendes Ereignis. Aufgrund der geringen Anzahl der Ereignisse können keine statistischen Analysen durchgeführt werden.

#### *Deskriptive Beschreibung der pädiatrischen Patienten (COMMODORE 2, Arm C)*

In der pädiatrischen Population (deskriptiver Arm C der COMMODORE 2) kam es bei keinem Patienten zu einem MAVE (77).

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend.

#### 4.3.1.3.2.4 EQ-5D VAS – RCT

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-28: Operationalisierung von EQ-5D VAS

| Studie                   | Operationalisierung  |
|--------------------------|--|
| COMMODORE 2<br>(BO42612) | <p>Die Erhebung des Gesundheitszustandes als Teilaspekt der Morbidität erfolgte mit dem standardisierten Patientenfragebogen EQ-5D. Er besteht aus einem fünfdimensionalen deskriptiven Teil und einer visuellen Analogskala (VAS). Die fünf Dimensionen des deskriptiven Teils sind Beweglichkeit/Mobilität, Selbstversorgung, gewöhnliche Aktivitäten, Schmerzen/körperliche Beschwerden und Angst/Niedergeschlagenheit. Die Dimensionen werden jeweils in drei Stufen (kein Problem, moderate Probleme oder schwere Probleme) unterteilt. Es kann ein Wert zwischen 0 und 1 erzielt werden. Ein höherer Wert indiziert eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität. Anhand der EQ-5D VAS können die Patienten ihren unspezifischen Gesundheitszustand mittels einer Skalierung von 0 (schlechtestmöglicher Gesundheitszustand) bis 100 (bestmöglicher Gesundheitszustand) bewerten (28). Die EQ-5D VAS wurde von der internationalen Forschergruppe EuroQol entwickelt, bereits in zahlreichen Studien mit onkologischen Patienten eingesetzt (29, 30) und ist für die deutsche Bevölkerung validiert (31).</p> <p><u>Erhebung:</u> Die Erhebung fand zu Woche 1, Tag 1, Woche 2, 5, 9, 17, 25 sowie zum Zeitpunkt des Follow-ups 24 Wochen später statt.</p> <p><u>Analyse:</u> Die Ergebnisse des EQ-5D VAS werden als Responderanalysen mit den Anteilen der Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung von mindestens 15 Punkten von Baseline vs. Woche 25 dargestellt. Zum Vergleich der beiden Behandlungsgruppen werden die relativen und absoluten Effektmaße (gewichtete Risikoreduktion [GRR], Odds ratio [OR], relatives Risiko [RR]) und die zugehörigen 95 %-Konfidenzintervalle modellbasiert berechnet. Die inhaltliche und statistische Interpretation der binären Endpunkte basiert auf dem relativen Risiko. Der p-Wert wird analog zum CSR für die gewichtete Risikoreduktion angegeben und wurde mittels Cochran-Mantel-Haenszel Test berechnet (63).</p> <p><u>Analysepopulation:</u> Die Analysen beinhalten sämtliche Patienten der PAP, für die sowohl zu Baseline als auch zum jeweiligen Zeitpunkt ein Wert vorliegt.</p> <p><u>Datenschnitt:</u> 16. November 2022</p> |
| COMMODORE 1<br>(BO42161) | <p>Operationalisierung und Analyse identisch zu COMMODORE 2</p> <p><u>Analysepopulation:</u> Die Analysen beinhalten sämtliche Patienten der PAP, für die sowohl zu Baseline als auch zum jeweiligen Zeitpunkt ein Wert vorliegt.</p> <p><u>Datenschnitt:</u> 31. Mai 2023</p>   |

Abkürzungen: EQ-5D VAS: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; PAP: Primäre Analysepopulation; Visual Analogue Scale;

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F . Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F .*

Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EQ-5D VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie      | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|-------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| COMMODORE 2 | niedrig                               | nein                        | ja                                  | ja                                    | ja                      | hoch                          |
| COMMODORE 1 | niedrig                               | nein                        | ja                                  | ja                                    | ja                      | hoch                          |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

**COMMODORE 2**

Aufgrund der fehlenden Verblindung kann eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden. (siehe auch Anhang 4-F).

**COMMODORE 1**

Aufgrund der fehlenden Verblindung kann eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden (siehe auch Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-30: EQ-5D VAS – Rücklaufquoten (Primäre Analysepopulation)

| Zeitpunkt  | Crovalimab                  |                          | Eculizumab                  |                          |
|--|-----------------------------|--------------------------|-----------------------------|--------------------------|
|  | Patienten unter Risiko<br>N | Rücklaufquote<br>n/N (%) | Patienten unter Risiko<br>N | Rücklaufquote<br>n/N (%) |
| <b>COMMODORE 2<sup>a</sup></b>   |                             |                          |                             |                          |
| Baseline   | 134                         | 133/134<br>(99,3)        | 69                          | 69/69<br>(100,0)         |
| Woche 2  | 134                         | 132/134<br>(98,5)        | 69                          | 69/69<br>(100,0)         |
| Woche 5  | 134                         | 130/134<br>(97,0)        | 69                          | 68/69<br>(98,6)          |
| Woche 9  | 134                         | 132/134<br>(98,5)        | 69                          | 68/69<br>(98,6)          |
| Woche 17   | 133                         | 129/133<br>(97,0)        | 68                          | 68/68<br>(100,0)         |
| Woche 25   | 132                         | 128/132<br>(97,0)        | 68                          | 68/68<br>(100,0)         |
| <b>COMMODORE 1<sup>b</sup></b>   |                             |                          |                             |                          |
| Baseline   | 44                          | 44/44<br>(100,0)         | 42                          | 42/42<br>(100,0)         |
| Woche 2  | 44                          | 42/44<br>(95,5)          | 42                          | 36/42<br>(85,7)          |
| Woche 5  | 44                          | 42/44<br>(95,5)          | 42                          | 41/42<br>(97,6)          |
| Woche 9  | 44                          | 41/44<br>(93,2)          | 42                          | 35/42<br>(83,3)          |
| Woche 17   | 44                          | 39/44<br>(88,6)          | 41                          | 36/41<br>(87,8)          |
| Woche 25   | 44                          | 38/44<br>(86,4)          | 41                          | 32/41<br>(78,0)          |
| a: Datenschnitt: 16. November 2022   |                             |                          |                             |                          |
| b: Datenschnitt: 31. Mai 2023  |                             |                          |                             |                          |
| Abkürzungen: n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten |                             |                          |                             |                          |
| Quelle: siehe Anhang 4-G   |                             |                          |                             |                          |

Die Rücklaufquoten in der randomisierten Behandlungsphase betragen in beiden Therapiermen der COMMODORE 2 von Baseline bis Woche 25 kontinuierlich über 97 %. In der COMMODORE 1 betragen die Rücklaufquoten in der randomisierten Behandlungsphase durchgehend mindestens 78 % in beiden Therapiermen. Von daher sind Responderanalysen,

welche die Baseline-Werte mit den Werten zum Behandlungsende vergleichen, in beiden Studien aussagekräftig.

Tabelle 4-31: Ergebnisse für EQ-5D VAS – Responderanalyse, Verbesserung um mindestens 15 Punkte bzw. 15 % (Primäre Analysepopulation)

|                          | Patienten mit Ereignis<br>n/N (%) |                 | Statistische Analysen       |                         |                         |                     |
|--------------------------|-----------------------------------|-----------------|-----------------------------|-------------------------|-------------------------|---------------------|
|                          |                                   |                 | GRR<br>[95 %-KI]            | OR<br>[95 %-KI]         | RR<br>[95 %-KI]         | p-Wert <sup>a</sup> |
|                          | Crovalimab                        | Eculizumab      |                             |                         |                         |                     |
| COMMODORE 2 <sup>b</sup> | 31/127<br>(24,4)                  | 17/68<br>(25,0) | -0,60<br>[-13,86;<br>11,43] | 0,97<br>[0,49;<br>1,92] | 0,96<br>[0,58;<br>1,59] | 0,9205              |
| COMMODORE 1 <sup>c</sup> | 8/38<br>(21,1)                    | 5/32<br>(15,6)  | 5,60<br>[-13,47;<br>23,33]  | 1,44<br>[0,43;<br>4,88] | 1,36<br>[0,49;<br>3,74] | 0,5441              |

a: Der p-Wert bezieht sich auf den Cochran-Mantel-Haenszel-Test.  
b: Datenschnitt: 16. November 2022  
c: Datenschnitt: 31. Mai 2023  
Abkürzungen: EQ-5D VAS: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions, Visual Analogue Scale; GRR: Gewichtete Risikoreduktion, KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds ratio; RR: Relatives Risiko  
Quelle: siehe Anhang 4-G

Im Rahmen der COMMODORE 2 zeigt sich zum Behandlungsende in Woche 25 kein statistisch signifikanter Unterschied des Gesundheitszustandes, ermittelt mit der EQ-5D VAS, zwischen den Patienten mit Crovalimab- und den Patienten mit Eculizumab-Therapie.

Auch in der COMMODORE 1 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Therapiearmen.

#### *Deskriptive Beschreibung der pädiatrischen Patienten (COMMODORE 2, Arm C)*

Im deskriptiven Studienarm C zeigte der mittlere VAS-Score bei den pädiatrischen Patienten einen mäßigen Gesundheitsszustand zu Studienbeginn an. Bei der Erhebung in Woche 25 zeigte sich eine leichte Verbesserung des mittleren Wertes.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend.

### 4.3.1.3.3 Lebensqualität – RCT

#### 4.3.1.3.3.1 EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen) – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-32: Operationalisierung von EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen)

| Studie                   | Operationalisierung   |
|--------------------------|---|
| COMMODORE 2<br>(BO42612) | <p>Der EORTC QLQ-C30 ist ein validierter und akzeptierter patientenberichteter Kernfragebogen zur Erfassung der Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (41). Zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität stehen im Rahmen des EORTC QLQ-C30 fünf Funktionsskalen zur Verfügung. Es können die Domänen soziale, kognitive, emotionale sowie körperliche und Rollenfunktion erfasst werden. Darüber hinaus kann der allgemeine Gesundheitszustand/ die Lebensqualität erfasst werden.</p> <p>Im Rahmen der COMMODORE 2 wurden zur Erhebung der Lebensqualität die Domänen körperliche Funktion, Rollenfunktion und allgemeiner Gesundheitszustand/ Lebensqualität herangezogen. Die jeweilig erreichten Punkte der einzelnen Domänen werden auf einer Skala von 0–100 Punkten angegeben. Höhere Werte stehen hier für eine bessere körperliche Funktion, Rollenfunktion und einen besseren allgemeinen Gesundheitszustand/ Lebensqualität. Die einzelnen Domänen werden anhand unterschiedlicher Fragenanzahlen erfasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Körperliche Funktion (5 Fragen)</li> <li>• Rollenfunktion (2 Fragen)</li> <li>• Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität (2 Fragen)</li> </ul> <p>Eine Veränderung von mindestens 10 Punkten gilt als klinisch relevant (40, 43).</p> <p><u>Erhebung:</u> Der EORTC QLQ-C30 wurde zu Tag 1 sowie in Woche 2, 5, 9, 17 und 25 der randomisierten Behandlungsphase sowie zum Zeitpunkt der Follow-up-Visite zur Verträglichkeit 24 Wochen später erhoben (vorausgesetzt, der Patient trat nicht der open-label Extensionskohorte bei).</p> <p><u>Analyse:</u> Die Ergebnisse der Funktionsskalen werden als Responderanalysen mit den Anteilen der Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung von mindestens 10 Punkten von Baseline vs. Woche 25 dargestellt. Zum Vergleich der beiden Behandlungsgruppen werden die relativen und absoluten Effektmaße (gewichtete Risikoreduktion [GRR], Odds ratio [OR], relatives Risiko [RR]) und die zugehörigen 95 %-Konfidenzintervalle modellbasiert berechnet. Die inhaltliche und statistische Interpretation der binären Endpunkte basiert auf dem relativen Risiko. Der p-Wert wird analog zum CSR für die gewichtete Risikoreduktion angegeben und wurde mittels Cochran-Mantel-Haenszel Test berechnet (63).</p> <p><u>Analysepopulation:</u> Die Analysen beinhalten sämtliche Patienten der PAP, für die sowohl zu Baseline als auch zum jeweiligen Zeitpunkt ein Wert vorliegt.</p> <p><u>Datenschnitt:</u> 16. November 2022.</p> |



|   |
|---|
| <p>COMMODORE 1 (BO42161)</p> <p>Operationalisierung und Analyse identisch zu COMMODORE 2</p> <p><u>Analysepopulation:</u> Die Analysen beinhalten sämtliche Patienten der PAP, für die sowohl zu Baseline als auch zum jeweiligen Zeitpunkt ein Wert vorliegt.</p> <p><u>Datenschnitt:</u> 31. Mai 2023</p> |
| <p>Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire; PAP: Primäre Analysepopulation</p>  |

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie      | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|-------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| COMMODORE 2 | niedrig                               | nein                        | ja                                  | ja                                    | ja                      | hoch                          |
| COMMODORE 1 | niedrig                               | nein                        | ja                                  | ja                                    | ja                      | hoch                          |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

**COMMODORE 2**

Aufgrund der fehlenden Verblindung kann eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden. (siehe auch Anhang 4-F).

**COMMODORE 1**

Aufgrund der fehlenden Verblindung kann eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden (siehe auch Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-34: EORTC QLQ C30 (Funktionsskalen) - Minimale Rücklaufquote (Primäre Analysepopulation)

| Zeitpunkt  | Crovalimab                  |                          | Eculizumab                  |                          |
|--|-----------------------------|--------------------------|-----------------------------|--------------------------|
|  | Patienten unter Risiko<br>N | Rücklaufquote<br>n/N (%) | Patienten unter Risiko<br>N | Rücklaufquote<br>n/N (%) |
| <b>COMMODORE 2<sup>a</sup></b>   |                             |                          |                             |                          |
| Baseline   | 134                         | 134/134<br>(100,0)       | 69                          | 67/69<br>(97,1)          |
| Woche 2  | 134                         | 132/134<br>(98,5)        | 69                          | 67/69<br>(97,1)          |
| Woche 5  | 134                         | 130/134<br>(97,0)        | 69                          | 66/69<br>(95,7)          |
| Woche 9  | 134                         | 132/134<br>(98,5)        | 69                          | 66/69<br>(95,7)          |
| Woche 17   | 133                         | 129/133<br>(97,0)        | 68                          | 66/69<br>(97,1)          |
| Woche 25   | 132                         | 128/132<br>(97,0)        | 68                          | 66/69<br>(97,1)          |
| <b>COMMODORE 1<sup>b</sup></b>   |                             |                          |                             |                          |
| Baseline   | 44                          | 44/44<br>(100,0)         | 42                          | 42/42<br>(100,0)         |
| Woche 2  | 44                          | 42/44<br>(95,5)          | 42                          | 36/42<br>(85,7)          |
| Woche 5  | 44                          | 42/44<br>(95,5)          | 42                          | 41/42<br>(97,6)          |
| Woche 9  | 44                          | 42/44<br>(95,5)          | 42                          | 35/42<br>(83,3)          |
| Woche 17   | 44                          | 39/44<br>(88,6)          | 41                          | 36/41<br>(87,8)          |
| Woche 25   | 44                          | 38/44<br>(86,4)          | 41                          | 32/41<br>(78,0)          |
| a: Datenschnitt: 16. November 2022   |                             |                          |                             |                          |
| b: Datenschnitt: 31. Mai 2023  |                             |                          |                             |                          |
| Abkürzungen: : EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten |                             |                          |                             |                          |
| Quelle: siehe Anhang 4-G   |                             |                          |                             |                          |

Die Rücklaufquoten in der COMMODORE 2 betragen in der randomisierten Behandlungsphase in beiden Therapiearmen von Baseline bis Woche 25 kontinuierlich über 95 %. In der COMMODORE 1 betragen die Rücklaufquoten in der randomisierten Behandlungsphase durchgehend mindestens 78 % in beiden Therapiearmen. Von daher sind Responderanalysen, welche die Baseline-Werte mit den Werten zum Behandlungsende vergleichen, in beiden Studien aussagekräftig.

Tabelle 4-35: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen) Responderanalysen, Verbesserung um 10 Punkte bzw. 10 % (Primäre Analysepopulation)

|   | Patienten mit Ereignis<br>n/N (%) |                  | Statistische Analysen       |                       |                      |                     |
|---|-----------------------------------|------------------|-----------------------------|-----------------------|----------------------|---------------------|
|   |                                   |                  | GRR<br>[95 %-KI]            | OR<br>[95 %-KI]       | RR<br>[95 %-KI]      | p-Wert <sup>a</sup> |
|   | Crovalimab                        | Eculizumab       |                             |                       |                      |                     |
| <b>Körperliche Funktion</b>   |                                   |                  |                             |                       |                      |                     |
| COMMODORE 2 <sup>b</sup>  | 42/128<br>(32,8)                  | 23/66<br>(34,88) | -1,90<br>[-16,16;<br>11,52] | 0,91<br>[0,48; 1,73]  | 0,94<br>[0,62; 1,42] | 0,7830              |
| COMMODORE 1 <sup>c</sup>  | 4/38<br>(10,5)                    | 2/32<br>(6,3)    | 4,50<br>[-10,82;<br>19,85]  | 1,79<br>[0,31; 10,32] | 1,76<br>[0,35; 9,00] | 0,5087              |
| <b>Rollenfunktion</b>   |                                   |                  |                             |                       |                      |                     |
| COMMODORE 2 <sup>b</sup>  | 59/128<br>(46,1)                  | 27/66<br>(40,9)  | 5,20<br>[-9,46; 19,27]      | 1,23<br>[0,68; 2,23]  | 1,11<br>[0,79; 1,57] | 0,4850              |
| COMMODORE 1 <sup>c</sup>  | 9/38<br>(23,7)                    | 3/32<br>(9,4)    | 14,40<br>[-4,91; 31,08]     | 2,94<br>[0,73; 11,81] | 2,52<br>[0,75; 8,54] | 0,0944              |
| <b>Allgemeiner Gesundheitszustand/ Lebensqualität</b>   |                                   |                  |                             |                       |                      |                     |
| COMMODORE 2 <sup>b</sup>  | 67/128<br>(52,3)                  | 32/66<br>(48,5)  | 3,90<br>[-10,73;<br>18,33]  | 1,17<br>[0,65; 2,11]  | 1,09<br>[0,81; 1,47] | 0,6052              |
| COMMODORE 1 <sup>c</sup>  | 13/38<br>(34,2)                   | 6/32<br>(18,8)   | 16,10<br>[-5,14; 34,92]     | 2,33<br>[0,76; 7,13]  | 1,88<br>[0,82; 4,33] | 0,1156              |
| a: Der p-Wert bezieht sich auf den Cochran-Mantel-Haenszel Test<br>b: Datenschnitt: 16. November 2022<br>c: Datenschnitt: 31. Mai 2023<br>Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire, GRR: Gewichtete Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds ratio, RR: Relatives Risiko<br>Quelle: siehe Anhang 4-G |                                   |                  |                             |                       |                      |                     |

Im Rahmen der COMMODORE 2 zeigt sich in keiner Funktionsskala des EORTC QLQ-C30 zum Behandlungsende in Woche 25 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Patienten mit Crovalimab gegenüber den Patienten mit Eculizumab-Therapie.

Auch in der COMMODORE 1 zeigt sich in keiner Funktionsskala des EORTC QLQ-C30 zum Behandlungsende in Woche 25 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Patienten mit Crovalimab gegenüber den Patienten mit Eculizumab-Therapie.

*Deskriptive Beschreibung der pädiatrischen Patienten (COMMODORE 2, Arm C)*

In der Studie COMMODORE 2 wurde abweichend zu den erwachsenen Patienten für pädiatrische Patienten die Skala zur körperlichen Funktion aus dem Fragebogen PedsQL (Pediatric quality of life) Core genutzt. Dabei handelt es sich um ein valides und verlässliches Messinstrument zur Erhebung der HRQoL bei Kindern und Jugendlichen, welches analog zum EORTC QLQ-C30 bei 8–17-Jährigen verwendet wird (78, 79). Bei den meisten pädiatrischen Patienten kam es zu einer allgemeinen Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit, bei einem Patienten zu einer Verschlechterung, bei einem Patienten wurden keine Veränderungen zwischen Baseline-Wert und Woche 25 festgestellt.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend.

**4.3.1.3.3.2 FACIT-Fatigue – RCT**

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-36: Operationalisierung von FACIT-Fatigue

| Studie   | Operationalisierung   |
|--|---|
| COMMODORE 2<br>(BO42612)   | <p>Der FACIT-Fatigue Fragebogen ist ein validiertes und zuverlässiges Instrument zur Erhebung der Fatigue bei Patienten mit PNH. Er besteht aus 13 Items, die jeweils mit 0 bis 4 Punkten bewertet werden. Somit ergibt sich eine maximal erreichbare Gesamtpunktzahl von 52. Höhere Werte stehen hierbei für eine geringer ausgeprägte Fatigue (80). Die 13 Items des Fragebogens werden vom Patienten selbständig beantwortet. Dabei wird die Symptomatik der vergangenen sieben Tage erfasst (80). Studien setzen den Normwert des FACIT-Fatigue Scores in der Allgemeinbevölkerung zwischen 43,5 und 46,6 Punkten an (29–31), wobei ein Wert unterhalb der Schwelle von 30 oder 34 Punkten mit einer schwerwiegenden Fatigue assoziiert ist (31–33). Es handelt sich um ein etabliertes Erhebungsinstrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der Domäne Fatigue (81).</p> <p><u>Erhebung:</u> Die FACIT-Fatigue-Skala wurde zu Tag 1 sowie in Woche 2, 5, 9, 17 und 25 der randomisierten Behandlungsphase sowie zum Zeitpunkt der Follow-up-Visite für die Verträglichkeit 24 Wochen später erhoben (vorausgesetzt, der Patient trat nicht der open-label Extensionskohorte bei).</p> <p><u>Analyse:</u> Die Ergebnisse des FACIT-Fatigue werden als Responderanalysen mit den Anteilen der Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung von mindestens 8 Punkten (d. h. 15 % der Skalenspannweite) von Baseline vs. Woche 25 dargestellt. Zum Vergleich der beiden Behandlungsgruppen werden die relativen und absoluten Effektmaße (gewichtete Risikoreduktion [GRR], Odds ratio [OR], relatives Risiko [RR]) und die zugehörigen 95 %-Konfidenzintervalle modellbasiert berechnet. Die inhaltliche und statistische Interpretation der binären Endpunkte basiert auf dem relativen Risiko. Der p-Wert wird analog zum CSR für die gewichtete Risikoreduktion angegeben und wurde mittels Cochran-Mantel-Haenszel Test berechnet (63).</p> <p><u>Analysepopulation:</u> Die Analysen beinhalten sämtliche Patienten der PAP, für die sowohl zu Baseline als auch zum jeweiligen Zeitpunkt ein Wert vorliegt.</p> <p><u>Datenschnitt:</u> 16. November 2022</p> |
| COMMODORE 1<br>(BO42161)   | <p>Operationalisierung und Analyse identisch zu COMMODORE 2</p> <p><u>Analysepopulation:</u> Die Analysen beinhalten sämtliche Patienten der PAP, für die sowohl zu Baseline als auch zum jeweiligen Zeitpunkt ein Wert vorliegt.</p> <p><u>Datenschnitt:</u> 31. Mai 2023</p>  |
| Abkürzungen: FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue; PAP: Primäre Analysepopulation; PNH: paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie |   |

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für FACIT-Fatigue in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie      | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|-------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| COMMODORE 2 | niedrig                               | nein                        | ja                                  | ja                                    | ja                      | hoch                          |
| COMMODORE 1 | niedrig                               | nein                        | ja                                  | ja                                    | ja                      | hoch                          |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

### **COMMODORE 2**

Aufgrund der fehlenden Verblindung kann eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden. (siehe auch Anhang 4-F).

### **COMMODORE 1**

Aufgrund der fehlenden Verblindung kann eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden (siehe auch Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-38: FACIT-Fatigue – Rücklaufquoten (Primäre Analysepopulation)

|  | Crovalimab                  |                          | Eculizumab                  |                          |
|--|-----------------------------|--------------------------|-----------------------------|--------------------------|
| Zeitpunkt  | Patienten unter Risiko<br>N | Rücklaufquote<br>n/N (%) | Patienten unter Risiko<br>N | Rücklaufquote<br>n/N (%) |
| <b>COMMODORE 2<sup>a</sup></b>   |                             |                          |                             |                          |
| Baseline   | 134                         | 134/134<br>(100,0)       | 69                          | 67/69<br>(97,1)          |
| Woche 2  | 134                         | 132/134<br>(98,5)        | 69                          | 67/69<br>(97,1)          |
| Woche 5  | 134                         | 130/134<br>(97,0)        | 69                          | 66/69<br>(95,7)          |
| Woche 9  | 134                         | 132/134<br>(98,5)        | 69                          | 66/69<br>(95,7)          |
| Woche 17   | 133                         | 129/133<br>(97,0)        | 68                          | 66/68<br>(97,1)          |
| Woche 25   | 132                         | 128/132<br>(97,0)        | 68                          | 66/68<br>(97,1)          |
| <b>COMMODORE 1<sup>b</sup></b>   |                             |                          |                             |                          |
| Baseline   | 44                          | 44/44<br>(100,0)         | 42                          | 42/42<br>(100,0)         |
| Woche 2  | 44                          | 42/44<br>(95,5)          | 42                          | 36/42<br>(85,7)          |
| Woche 5  | 44                          | 42/44<br>(95,5)          | 42                          | 41/42<br>(97,6)          |
| Woche 9  | 44                          | 42/44<br>(95,5)          | 42                          | 35/42<br>(83,3)          |
| Woche 17   | 44                          | 39/44<br>(88,6)          | 41                          | 36/41<br>(87,8)          |
| Woche 25   | 44                          | 38/44<br>(86,4)          | 41                          | 32/41<br>(78,0)          |
| a: Datenschnitt: 16. November 2022   |                             |                          |                             |                          |
| b: Datenschnitt: 31. Mai 2023  |                             |                          |                             |                          |
| Abkürzungen: n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten |                             |                          |                             |                          |
| Quelle: siehe Anhang 4-G   |                             |                          |                             |                          |

Die Rücklaufquoten betragen in beiden Therapiearmen der COMMODORE 2 von Baseline bis Woche 25 kontinuierlich über 95 %. In der COMMODORE 1 betragen die Rücklaufquoten in der randomisierten Behandlungsphase durchgehend mindestens 78 % in beiden Therapiearmen.

Von daher sind Responderanalysen, welche die Baseline-Werte mit den Werten zum Behandlungsende vergleichen, in beiden Studien aussagekräftig.

Tabelle 4-39: Ergebnisse für FACIT-Fatigue – Responderanalyse, Verbesserung um 8 Punkte bzw. 15 % (Primäre Analysepopulation)

|                          | Patienten mit Ereignis<br>n/N (%) |                 | Statistische Analysen   |                       |                      |                     |
|--------------------------|-----------------------------------|-----------------|-------------------------|-----------------------|----------------------|---------------------|
|                          |                                   |                 | GRR<br>[95 %-KI]        | OR<br>[95 %-KI]       | RR<br>[95 %-KI]      | p-Wert <sup>a</sup> |
|                          | Crovalimab                        | Eculizumab      |                         |                       |                      |                     |
| COMMODORE 2 <sup>b</sup> | 55/128<br>(43,0)                  | 23/66<br>(34,8) | 8,30<br>[-6,34; 21,88]  | 1,42<br>[0,77; 2,65]  | 1,28<br>[0,88; 1,88] | 0,2613              |
| COMMODORE 1 <sup>c</sup> | 6/38<br>(15,8)                    | 1/32<br>(3,1)   | 12,70<br>[-4,21; 27,67] | 5,58<br>[0,64; 48,32] | n. b.                | n. b.               |

a: Der p-Wert bezieht sich auf den Cochran-Mantel-Haenszel-Test.  
b: Datenschnitt: 16. November 2022  
c: Datenschnitt: 31. Mai 2023  
Abkürzungen: FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue GRR: Gewichtete Risikoreduktion, KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; n. b.: nicht berechenbar; RR: Relatives Risiko; OR: Odds ratio;  
Quelle: siehe Anhang 4-G

In der COMMODORE 2 liegt zum Behandlungsende in Woche 25 kein statistisch signifikanter Unterschied der Fatigue zwischen den Behandlungsgruppen vor. Jedoch weisen 43,0 % der Patienten unter Crovalimab gegenüber 34,8 % der Patienten unter Eculizumab eine relevante Verbesserung im FACIT-Fatigue Fragebogen auf. Es zeigt sich somit eine numerische Überlegenheit von Crovalimab gegenüber Eculizumab.

Auch in der COMMODORE 1 war zum Behandlungsende in Woche 25 kein Unterschied der Fatigue von Patienten mit Crovalimab gegenüber den Patienten mit Eculizumab-Therapie nachweisbar. Es ist jedoch auch hier eine numerische Überlegenheit in den Anteilen von Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung von Crovalimab gegenüber Eculizumab sichtbar (15,8 % vs. 3,1 %).

#### *Deskriptive Beschreibung der pädiatrischen Patienten (COMMODORE 2, Arm C)*

Fatigue wurde bei Kindern und Jugendlichen in der Studie COMMODORE 2 anhand des Fragebogens PedsQL MFS (Multidimensional fatigue scale) erhoben. Dabei handelt es sich um ein valides und verlässliches Messinstrument zur Erhebung der Fatigue bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 8–17 Jahren (82–86). Die Gesamtwerte für die Fatigue waren bei allen sechs pädiatrischen Patienten über die verschiedenen Zeitpunkte hinweg unterschiedlich. Bei den meisten Patienten verbesserte sich die Fatigue im Laufe der Behandlung insgesamt. Bei einem Patienten war der Wert zum letzten Zeitpunkt (Woche 49) im Vergleich zum Ausgangswert ähnlich.



#### 4.3.1.3.4 Supportive Analysen – RCT

##### 4.3.1.3.4.1 TSQM-9 – RCT

Anhand des TSQM-9 Fragebogens wurde in den COMMODORE-Studien die Behandlungszufriedenheit der Patienten mit ihrer Therapie erhoben. Basierend auf neun Fragen werden im TSQM-9 die Domänen Wirksamkeit, Anwendungsfreundlichkeit und Gesamtzufriedenheit erhoben. In den einzelnen Domänen nimmt der Patient Bewertungen auf einer 5- oder 7-Punkte Likert Skala vor. Anhand der Bewertungen werden Summen berechnet, wobei in jeder Domäne Werte von 0 bis 100 erreicht werden können und höhere Werte für eine höhere Zufriedenheit mit der Behandlung stehen (60). Aufgrund der nicht erhobenen Ausgangswerte wird der Score im Rahmen dieses Dossiers als supportiver Endpunkt dargestellt. Die Mittelwerte der einzelnen Domänen wurden zwischen den Gruppen mittels Hedges' g verglichen.

Tabelle 4-40: Ergebnisse für TSQM-9 – Hedges' g (Primäre Analysepopulation)

|                                 | Studie                   | Crovalimab               |                  | Eculizumab               |                  | Analysen                   |
|---------------------------------|--------------------------|--------------------------|------------------|--------------------------|------------------|----------------------------|
|                                 |                          | Rücklaufquote<br>n/N (%) | MW (SD)          | Rücklaufquote<br>n/N (%) | MW (SD)          | Hedges' g<br>[95 %-KI]     |
| <b>Wirksamkeit</b>              |                          |                          |                  |                          |                  |                            |
| Woche 13                        | COMMODORE 2 <sup>a</sup> | 119/134<br>(88,81)       | 76,98<br>(17,71) | 59/69<br>(85,51)         | 77,31<br>(17,64) | -0,018<br>[-0,022; 0,014]  |
|                                 | COMMODORE 1 <sup>b</sup> | 38/44<br>(86,36)         | 73,10<br>(16,31) | 35/42<br>(83,33)         | 68,10<br>(23,27) | 0,251<br>[0,169; 0,332]    |
| Woche 25                        | COMMODORE 2 <sup>a</sup> | 126/134<br>(94,03)       | 77,82<br>(19,21) | 65/69<br>(94,2)          | 77,09<br>(20,02) | 0,037<br>[0,030; 0,045]    |
|                                 | COMMODORE 1 <sup>b</sup> | 38/44<br>(86,36)         | 77,05<br>(19,42) | 30/42<br>(71,43)         | 73,15<br>(17,14) | 0,211<br>[0,140; 0,282]    |
| <b>Anwendungsfreundlichkeit</b> |                          |                          |                  |                          |                  |                            |
| Woche 13                        | COMMODORE 2 <sup>a</sup> | 119/134<br>(88,81)       | 72,92<br>(16,88) | 59/69<br>(85,51)         | 66,29<br>(20,00) | 0,369<br>[0,292; 0,446]    |
|                                 | COMMODORE 1 <sup>b</sup> | 38/44<br>(86,36)         | 77,34<br>(14,69) | 35/42<br>(83,33)         | 53,97<br>(19,87) | 1,346<br>[0,909; 1,782]    |
| Woche 25                        | COMMODORE 2 <sup>a</sup> | 126/134<br>(94,03)       | 75,79<br>(17,56) | 65/69<br>(94,2)          | 66,24<br>(20,40) | 0,515<br>[0,411; 0,618]    |
|                                 | COMMODORE 1 <sup>b</sup> | 38/44<br>(86,36)         | 80,99<br>(14,65) | 31/42<br>(73,81)         | 60,75<br>(22,95) | 1,075<br>[0,717; 1,434]    |
| <b>Gesamtzufriedenheit</b>      |                          |                          |                  |                          |                  |                            |
| Woche 13                        | COMMODORE 2 <sup>a</sup> | 119/134<br>(88,81)       | 75,81<br>(16,92) | 59/69<br>(85,51)         | 77,24<br>(18,35) | -0,082<br>[-0,099; 0,065]  |
|                                 | COMMODORE 1 <sup>b</sup> | 38/44<br>(86,36)         | 73,50<br>(20,06) | 35/42<br>(83,33)         | 76,12<br>(18,81) | -0,135<br>[-0,179; -0,091] |
| Woche 25                        | COMMODORE 2 <sup>a</sup> | 126/134<br>(94,03)       | 78,51<br>(16,92) | 65/69<br>(94,2)          | 77,80<br>(17,82) | 0,041<br>[0,033; 0,050]    |

|   |                          |                  |                  |                  |                  |                         |
|---|--------------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|-------------------------|
|   | COMMODORE 1 <sup>b</sup> | 38/44<br>(86,36) | 79,14<br>(18,96) | 30/42<br>(71,43) | 70,95<br>(20,11) | 0,420<br>[0,279; 0,561] |
| a: Datenschnitt: 16. November 2022<br>b: Datenschnitt: 31. Mai 2023<br>Abkürzungen KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; SD: Standardabweichung (Standard deviation)<br>Quelle: siehe Anhang 4-G |                          |                  |                  |                  |                  |                         |

Im Rahmen der COMMODORE 2 zeigt sich zu Woche 13 und zu Woche 25 jeweils ein relevanter Vorteil in der Anwendungsfreundlichkeit zu Gunsten von Crovalimab gegenüber Eculizumab. Die Überlegenheit von Crovalimab gegenüber Eculizumab ist zu Woche 25 stärker ausgeprägt als zu Woche 13. Zu beiden Zeitpunkten liegt das 95 %-Konfidenzintervall des Effektmaßes Hedges' g jedoch vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2.

Bei den bereits vorbehandelten Patienten der COMMODORE 1 zeigt sich zu Woche 13 und zu Woche 25 im Bereich Anwendungsfreundlichkeit jeweils ein relevanter Unterschied zwischen den Patienten mit Crovalimab und den Patienten mit Eculizumab-Therapie. Darüberhinaus ist ein relevanter Effekt zu Woche 25 für die Domäne Gesamtzufriedenheit sichtbar. In allen drei Fällen liegt das 95 %-Konfidenzintervall des Effektmaßes Hedges' g vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2.

#### 4.3.1.3.4.2 EORTC IL 40 – RCT

Die meisten PNH-Patienten haben mindestens ein PNH-assoziiertes Symptom. Um ein genaueres Abbild der vom Patienten selbst bewerteten Symptomatik zu erhalten, wurden im Rahmen der COMMODORE 2 und COMMODORE 1 mit dem EORTC IL 40 Fragebogen die am häufigsten im Zusammenhang mit der PNH berichteten Symptome Dysphagie, Schmerzen in der Brust, Abdominalschmerz, Dyspnoe, Kopfschmerzen und erektile Dysfunktion aus der EORTC IL erhoben (45, 62, 87).

Alle Symptome werden auf einer 4-Punkte Skala bewertet, wobei höhere Werte einer stärkeren Symptomausprägung entsprechen. Die jeweiligen Punkte in den einzelnen Items werden auf eine Skala von 0–100 Punkten umgerechnet. Eine Veränderung von mindestens 15 Punkten (= 15 % der Skalenspannweite) gilt gemäß IQWiG-Methodenpapier als klinisch relevant und wird für diese umgerechneten Werte angewendet (51). Zum Vergleich der beiden Behandlungsgruppen werden die relativen und absoluten Effektmaße (GRR, OR, RR) und die zugehörigen 95 %-Konfidenzintervalle mit Hilfe der Cochran-Mantel-Haenszel-Methode berechnet und dargestellt. Da der EORTC IL 40 die formalen Kriterien der Patientenrelevanz nicht erfüllt, wird der Score im Rahmen dieses Dossiers als supportiver Endpunkt dargestellt.

Tabelle 4-41: Ergebnisse für EORTC IL 40– Responderanalysen, Verbesserung um 15 Punkte bzw. 15 % (Primäre Analysepopulation)

|   | Patienten mit Ereignis<br>n/N (%) |                | Statistische Analysen    |                       |                       |                     |
|---|-----------------------------------|----------------|--------------------------|-----------------------|-----------------------|---------------------|
|   | Crovalimab                        | Eculizumab     | GRR<br>[95 %-KI]         | OR<br>[95 %-KI]       | RR<br>[95 %-KI]       | p-Wert <sup>a</sup> |
| <b>Dysphagie</b>  |                                   |                |                          |                       |                       |                     |
| COMMODORE 2 <sup>b</sup>  | 3/128<br>(2,3)                    | 5/66<br>(7,6)  | -5,30<br>[-15,16; 1,72]  | 0,29<br>[0,07; 1,25]  | n.b.                  | n.b.                |
| COMMODORE 1 <sup>c</sup>  | 3/38<br>(7,9)                     | 1/32<br>(3,1)  | 4,50<br>[-11,06; 17,39]  | 2,49<br>[0,25; 24,75] | 2,49<br>[0,28; 22,52] | 0,3969              |
| <b>Schmerzen in der Brust</b>   |                                   |                |                          |                       |                       |                     |
| COMMODORE 2 <sup>b</sup>  | 5/128<br>(3,9)                    | 4/66<br>(6,1)  | -2,60<br>[-11,67; 3,96]  | 0,56<br>[0,14; 2,22]  | n.b.                  | n.b.                |
| COMMODORE 1 <sup>c</sup>  | 1/38<br>(2,6)                     | 1/32<br>(3,1)  | -0,30<br>[-15,21; 12,72] | 0,89<br>[0,05; 14,58] | 0,89<br>[0,06; 13,45] | 0,9325              |
| <b>Abdominalschmerz</b>   |                                   |                |                          |                       |                       |                     |
| COMMODORE 2 <sup>b</sup>  | 8/128<br>(6,3)                    | 8/66<br>(12,1) | -5,90<br>[-16,63; 2,35]  | 0,49<br>[0,18; 1,35]  | 0,50<br>[0,20; 1,27]  | 0,1994              |
| COMMODORE 1 <sup>c</sup>  | 4/38<br>(10,5)                    | 4/32<br>(12,5) | -1,90<br>[-19,62; 13,45] | 0,83<br>[0,19; 3,56]  | 0,84<br>[0,23; 3,09]  | 0,8033              |
| <b>Dyspnoe</b>  |                                   |                |                          |                       |                       |                     |
| COMMODORE 2 <sup>b</sup>  | 6/128<br>(4,7)                    | 5/66<br>(7,6)  | -2,70<br>[-12,21; 4,07]  | 0,62<br>[0,18; 2,11]  | 0,60<br>[0,20; 1,83]  | 0,4588              |
| COMMODORE 1 <sup>c</sup>  | 7/38<br>(18,4)                    | 4/32<br>(12,5) | 5,40<br>[-12,63; 22,12]  | 1,51<br>[0,40; 5,71]  | 1,40<br>[0,46; 4,28]  | 0,5273              |
| <b>Kopfschmerzen</b>  |                                   |                |                          |                       |                       |                     |
| COMMODORE 2 <sup>b</sup>  | 14/128<br>(10,9)                  | 5/66<br>(7,6)  | 3,60<br>[-7,06; 11,61]   | 1,55<br>[0,53; 4,53]  | 1,45<br>[0,56; 3,78]  | 0,3877              |
| COMMODORE 1 <sup>c</sup>  | 7/38<br>(18,4)                    | 8/32<br>(25,0) | -7,40<br>[-26,89; 11,39] | 0,64<br>[0,20; 2,04]  | 0,80<br>[0,33; 1,91]  | 0,4501              |
| <b>Erektile Dysfunktion</b>   |                                   |                |                          |                       |                       |                     |
| COMMODORE 2 <sup>b</sup>  | 1/65<br>(1,5)                     | 3/30<br>(10,0) | -9,10<br>[-26,12; 3,44]  | 0,13<br>[0,01; 1,32]  | 0,13<br>[0,01; 1,10]  | 0,1279              |
| COMMODORE 1 <sup>c</sup>  | 4/15<br>(26,7)                    | 3/14<br>(21,4) | 8,80<br>[-21,51; 37,60]  | 1,70<br>[0,27; 10,72] | 1,18<br>[0,38; 3,72]  | 0,5439              |
| a: Der p-Wert bezieht sich auf den Cochran-Mantel-Haenszel Test   |                                   |                |                          |                       |                       |                     |
| b: Datenschnitt: 16. November 2022  |                                   |                |                          |                       |                       |                     |
| c: Datenschnitt: 31. Mai 2023   |                                   |                |                          |                       |                       |                     |
| Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire, GRR: Gewichtete Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl |                                   |                |                          |                       |                       |                     |

|  |
|--|
| der Patienten; n.b. : nicht berechenbar ; OR: Odds ratio, RR: Relatives Risiko<br>Quelle: siehe Anhang 4-G |
|--|

Im Rahmen der COMMODORE 2 zeigt sich zum Behandlungsende in Woche 25 kein statistisch signifikanter Unterschied in den Symptomen des EORTC IL40 zwischen den Patienten mit Crovalimab gegenüber den Patienten mit Eculizumab-Therapie.

Auch in der COMMODORE 1 zeigt sich zum Behandlungsende in Woche 25 kein statistisch signifikanter Unterschied von Patienten mit Crovalimab gegenüber den Patienten mit Eculizumab-Therapie.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend

#### 4.3.1.3.5 Verträglichkeit – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-42: Operationalisierung von Verträglichkeit

| Studie                   | Operationalisierung   |
|--------------------------|---|
| COMMODORE 2<br>(BO42612) | <p><b><u>Generelle Verträglichkeit</u></b></p> <p>Ein unerwünschtes Ereignis (UE) umfasst jegliches nachteilige oder nicht beabsichtigte Ereignis bei einem Patienten, dem ein Arzneimittel verabreicht wurde, unabhängig vom kausalen Zusammenhang mit der Behandlung. Sämtliche UE, die während der Studie sowie bis zu 46 Wochen (Crovalimab) bzw. 10 Wochen (Eculizumab) nach der letzten Dosis der Studienmedikation auftraten, wurden durch den Prüfarzt im elektronischen Prüfbogen (eCRF, electronic case report form) dokumentiert und gemäß Medical dictionary for regulatory activities (MedDRA, Version 25.1) klassifiziert. Die Einstufung des Schweregrades eines UE erfolgte gemäß NCI CTCAE (Version 5.0).</p> <p>Sämtliche UE wurden nachverfolgt bis zu ihrer Rückbildung zum Ausgangswert oder besser, bis sie durch den Prüfarzt als stabil bewertet werden, der Patient nicht mehr nachverfolgt werden kann („lost to follow-up“) oder die Einwilligung zur Studienteilnahme widerruft. Dabei umfasst Rückbildung die vollständige Rückbildung (recovered/resolved) und die Rückbildung mit Residuen (recovered/resolved with sequelae).</p> <p>SUE, bei denen ein Zusammenhang mit einer im Protokoll geforderten Intervention angenommen wurde, wurden ab dem Zeitpunkt berichtet, an dem die unterschriebene Einwilligungserklärung zur Teilnahme an der Studie vorlag. Darüber hinaus sollten SUE, denen ein Zusammenhang mit einer vorangegangenen Gabe der Studienmedikation zugeschrieben wurde, ohne zeitliche Beschränkung an den Sponsor gemeldet werden. Zusätzlich sollten alle Todesfälle, unabhängig von ihrer Ursache, über die Berichtsperiode hinaus dokumentiert werden.</p> <p>Alle Ereignisse, die dem zu erwartenden Krankheitsverlauf von PNH entsprechen, wurden nicht als UE gewertet. Zudem wurden BTH und MAVE als Wirksamkeitsendpunkte und nicht als UE erfasst, es sei denn, sie waren schwerwiegend. Bestand Unsicherheit darüber, ob ein Ereignis aufgrund einer Progression der Grunderkrankung auftrat, wurde dieses Ereignis durch den Prüfarzt als UE gewertet.</p> <p>Folgende Hauptkategorien der UE werden analysiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit (jeglichem) UE</li> <li>• Patienten mit UE <math>\geq</math> Grad 3 <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Patienten mit UE Grad 3</li> <li>○ Patienten mit UE Grad 4</li> <li>○ Patienten mit UE Grad 5</li> </ul> </li> <li>• Patienten mit SUE</li> </ul> <p>Als SUE wird jedes UE gewertet, welches mindestens eines der folgenden ICH-Kriterien erfüllt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ tödlich,</li> <li>○ lebensbedrohlich,</li> <li>○ einen Krankenhausaufenthalt oder eine Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes erfordernd,</li> <li>○ zu andauernder oder signifikanter Behinderung/Unfähigkeit führend,</li> <li>○ eine kongenitale Anomalie bzw. einen Geburtsfehler nach sich ziehend,</li> </ul> |

- medizinisch bedeutsam oder eine Intervention erforderlich, um eines der oben genannten Ereignisse zu verhindern.

Ein Krankenhausaufenthalt aufgrund einer gemäß Protokoll bestehenden Erkrankung sollte nicht als UE oder SUE berichtet werden. Ein Krankenhausaufenthalt, der notwendig war, weil der Patient außerhalb der normalen Betriebszeiten der ambulanten Behandlung eine solche benötigte, sollte nicht als SUE, jedoch als UE erfasst werden.

- Patienten mit Behandlungsabbruch wegen UE

Mit dem Endpunkt werden alle Behandlungsabbrüche jeglicher Studienmedikation (Crovalimab, Eculizumab) erfasst, die aufgrund eines UE erfolgen.

### Spezifische Verträglichkeit

#### **Patienten mit einem UE von besonderem Interesse (AESI)**

AESI sind UE der Prüfmedikation (Crovalimab), die auf Basis toxikologischer Eigenschaften, nicht-klinischer und klinischer Daten sowie Erfahrungen mit verwandten Substanzen vor Studienbeginn vom Sponsor definiert werden.

AESI werden durch Roche Standard Adverse Event Group Terms (AEGT), Systemorganklassen (SOC, System Organ Class), standardisierte MedDRA-Abfragen (Queries) (SMQ) sowie durch zusätzlich speziell definierte Kriterien operationalisiert.

Die Prüfarzte sind gemäß Protokoll angehalten, UE von besonderem Interesse (AESI), bei denen ein Zusammenhang mit einer vorangegangenen Gabe der Studienmedikation angenommen wird, bis 12 Monate nach der letzten Dosis an den Sponsor zu melden.

Folgende AESI werden analysiert:

- Typ-III-Hypersensitivitätsreaktion (Typ-III-Immunkomplex-Reaktion)
- Arzneimittelbedingter Leberschaden (DILI, Drug-induced liver injury)<sup>1</sup>
- Verdacht auf Übertragung eines Infektionserregers durch die Studienmedikation (STIAMP, Suspected transmission of an infectious agent by the study drug)<sup>1</sup>

#### **Patienten mit einem ausgewählten UE (selected AE)**

Ergänzend zu den im Studienprotokoll präspezifizierten AESI werden auch die im Studienbericht (63, 74) aufgeführten ausgewählten UE (selected AE) dargestellt, welche für die in der Nutzenbewertung relevante Studienpopulation zutreffend sind.

Folgende ausgewählte UE werden analysiert:

- Reaktionen an der Injektionsstelle
- Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion
- Infektionen einschließlich Meningokokken-Meningitis
- Hypersensitivitätsreaktionen abgesehen vom Typ III

| <b>AESI gemäß Studienprotokoll und Ausgewählte UE gemäß Studienbericht</b> | <b>Definition/Erhebung</b>           |
|--|--------------------------------------|
| Typ-III-Hypersensitivitätsreaktion (Typ-III-Immunkomplex-Reaktion)         | im eCRF nach Ermessen des Prüfarztes |
| Reaktion an der Injektionsstelle   | im eCRF nach Ermessen des Prüfarztes |
| Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion                                | im eCRF nach Ermessen des Prüfarztes |

|   |   |  |
|---|---|--|
|   | Infektionen einschließlich Meningokokken-Meningitis   | SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen  |
|   | Hypersensitivitätsreaktionen abgesehen vom Typ III  | Roche Standard AEGT Anaphylaxie und Hypersensitivität abzüglich Typ-III-Hypersensitivitätsreaktion |
| <p><u>Analyse:</u><br/>Die Häufigkeit des Auftretens der einzelnen Verträglichkeitsendpunkte in den beiden Behandlungsarmen wurde mit relativen und absoluten Effektmaßen verglichen (absolute Risikoreduktion [ARR], Odds ratio [OR], relatives Risiko [RR]). Die vollständigen Auswertungen der Verträglichkeit nach SOC/PT finden sich im separaten Anhang 4-G. Der primäre Analysezeitraum für die Verträglichkeitsendpunkte begann mit der ersten Dosis der jeweiligen Studienmedikation am Tag 1 und endete am Tag der letzten Untersuchung vor der Verabreichung der Dosis in Woche 25 (Crovalimab-Arm) bzw. vor der Umstellung auf Crovalimab (Eculizumab-Arm), oder am Tag des Ausscheidens aus der Studie, je nachdem, was zuerst eintrat. Die vollständigen Auswertungen zur Verträglichkeit der Crovalimab Safety Period (gesamter Beobachtungszeitraum) finden sich im separaten Anhang 4-G.</p> <p><u>Analysepopulation:</u> Die Analysen wurden in der Verträglichkeitspopulation durchgeführt. Dies schließt alle Patienten ein, die mindestens eine Gabe der Studienmedikation gemäß ihrer Randomisierung erhalten haben.</p> <p><u>Datenschnitt:</u> 16. November 2022.</p> |   |  |
| COMMODORE 1 (BO42161)   | <p>Operationalisierung und Analyse identisch zu COMMODORE 2</p> <p><u>Analysepopulation:</u> Die Analysen wurden in der Verträglichkeitspopulation durchgeführt. Dies schließt alle Patienten ein, die mindestens eine Gabe der Studienmedikation gemäß ihrer Randomisierung erhalten haben.</p> <p><u>Datenschnitt:</u> 31. Mai 2023</p> |  |
| <p>Abkürzungen: AEGT: Adverse Event Grouped Terms; AESI: UE von besonderem Interesse; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DILI: Arzneimittel-induzierte Leberschädigung (Drug-induced liver injury); eCRF: Elektronischer Prüfbogen (Electronic case report form); MedDRA: Medical dictionary for regulatory activities; NCI: National Cancer Institute; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis</p> <p><sup>1</sup>Die AESI DILI und STIAMP wurden gemäß dem Standard für klinische Studien des pU erhoben. Sie sind nicht Teil der für Crovalimab spezifischen AESI und sind entsprechend nicht in unmittelbarem Zusammenhang für die vorliegende Nutzenbewertung zu sehen. Der Vollständigkeit halber werden diese AESI im Anhang 4-G dargestellt.</p>   |   |  |

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Verträglichkeit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie      | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|-------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| COMMODORE 2 | niedrig                               | nein                        | ja                                  | ja                                    | ja                      | hoch                          |
| COMMODORE 1 | niedrig                               | nein                        | ja                                  | ja                                    | ja                      | hoch                          |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

### COMMODORE 2

Aufgrund der fehlenden Verblindung kann eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden. (siehe auch Anhang 4-F).

### COMMODORE 1

Aufgrund der fehlenden Verblindung kann eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden (siehe auch Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

### Generelle Verträglichkeit

Tabelle 4-44: Ergebnisse für Generelle Verträglichkeit aus COMMODORE 2 und COMMODORE 1 (Verträglichkeitspopulation)

| Endpunkte                         | Studie                   | Patienten mit Ereignis<br>n/N (%) |                 | Statistische Analysen        |                         |                         |                         |
|-----------------------------------|--------------------------|-----------------------------------|-----------------|------------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
|                                   |                          | Crovalimab                        | Eculizumab      | GRR<br>[95 %-<br>KI]         | OR<br>[95 %-<br>KI]     | RR<br>[95 %-<br>KI]     | p-<br>Wert <sup>a</sup> |
| Patienten mit UE                  | COMMODORE 2 <sup>b</sup> | 105/135<br>(77,8)                 | 55/69<br>(79,7) | -0,019<br>[-0,137;<br>0,099] | 0,89<br>[0,44;<br>1,82] | 0,98<br>[0,84;<br>1,13] | 0,7474                  |
|                                   | COMMODORE 1 <sup>c</sup> | 34/44<br>(77,3)                   | 28/42<br>(66,7) | 0,106<br>[-0,083;<br>0,295]  | 1,70<br>[0,66;<br>4,41] | 1,16<br>[0,89;<br>1,51] | 0,2789                  |
| Patienten mit UE<br>Grad $\geq 3$ | COMMODORE 2 <sup>b</sup> | 24/135<br>(17,8)                  | 17/69<br>(24,6) | -0,069<br>[-0,189;<br>0,052] | 0,66<br>[0,33;<br>1,34] | 0,72<br>[0,42;<br>1,25] | 0,2444                  |



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

|   |                          |                  |                 |                              |                          |                          |        |
|---|--------------------------|------------------|-----------------|------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------|
|   | COMMODORE 1 <sup>c</sup> | 8/44<br>(18,2)   | 1/42<br>(2,4)   | 0,158<br>[0,035;<br>0,281]   | 9,11<br>[1,09;<br>76,39] | 7,64<br>[1,00;<br>58,46] | 0,0503 |
| Patienten mit UE<br>Grad 3                        | COMMODORE 2 <sup>b</sup> | 16/135<br>(11,9) | 13/69<br>(18,8) | -0,070<br>[-0,177;<br>0,037] | 0,58<br>[0,26;<br>1,29]  | 0,63<br>[0,32;<br>1,23]  | 0,1763 |
|   | COMMODORE 1 <sup>c</sup> | 7/44<br>(15,9)   | 1/42<br>(2,4)   | 0,135<br>[0,018;<br>0,253]   | 7,76<br>[0,91;<br>66,05] | 6,68<br>[0,86;<br>52,02] | 0,0697 |
| Patienten mit UE<br>Grad 4                        | COMMODORE 2 <sup>b</sup> | 6/135<br>(4,4)   | 3/69<br>(4,3)   | 0,001<br>[-0,058;<br>0,060]  | 1,02<br>[0,25;<br>4,22]  | 1,02<br>[0,26;<br>3,96]  | 0,9746 |
|   | COMMODORE 1 <sup>c</sup> | 1/44<br>(2,3)    | 0/42<br>(0,0)   | n. b.                        | n. b.                    | n. b.                    | n. b.  |
| Patienten mit UE<br>Grad 5                        | COMMODORE 2 <sup>b</sup> | 2/135<br>(1,5)   | 1/69<br>(1,4)   | 0,000<br>[-0,034;<br>0,035]  | 1,02<br>[0,09;<br>11,48] | 1,02<br>[0,09;<br>11,08] | 0,9856 |
|   | COMMODORE 1 <sup>c</sup> | 0/44<br>(0,0)    | 0/42<br>(0,0)   | -                            | -                        | -                        | -      |
| Patienten mit<br>SUE                              | COMMODORE 2 <sup>b</sup> | 14/135<br>(10,4) | 9/69<br>(13,0)  | -0,027<br>[-0,121;<br>0,068] | 0,77<br>[0,32;<br>1,88]  | 0,80<br>[0,36;<br>1,74]  | 0,5672 |
|   | COMMODORE 1 <sup>c</sup> | 6/44<br>(13,6)   | 1/42<br>(2,4)   | 0,113<br>[0,001;<br>0,224]   | 6,47<br>[0,74;<br>56,27] | 5,73<br>[0,72;<br>45,59] | 0,0991 |
| Patienten mit<br>Behandlungsab-<br>bruch wegen UE | COMMODORE 2 <sup>b</sup> | 1/135<br>(0,7)   | 1/69<br>(1,4)   | -0,007<br>[-0,039;<br>0,025] | 0,51<br>[0,03;<br>8,24]  | 0,51<br>[0,03;<br>8,05]  | 0,6332 |
|   | COMMODORE 1 <sup>c</sup> | 0/44<br>(0,0)    | 0/42<br>(0,0)   | -                            | -                        | -                        | -      |

a: Der p-Wert bezieht sich auf den Wald-Test.

b: Datenschnitt: 16. November 2022

c: Datenschnitt: 31. Mai 2023

Abkürzungen: GRR: Gewichtete Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis;

N: Anzahl der Patienten; n. b.: nicht berechenbar; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis;

UE: Unerwünschtes Ereignis

Quelle: siehe Anhang 4-G

### **Beschreibung der Ergebnisse für „Generelle Verträglichkeit“**

Im Rahmen der COMMODORE 2 sowie der COMMODORE 1 zeigen sich bei der generellen Verträglichkeit hinsichtlich aller Endpunkte keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

#### ***Patienten mit unerwünschten Ereignissen (UE)***

In der COMMODORE 2 ist der Anteil an Patienten mit jeglichen UE im Crovalimab-Arm (77,8 %) vergleichbar mit dem Eculizumab-Arm (79,7 %). Die Mehrheit der aufgetretenen UE war milden Grades und bildete sich in beiden Studienarmen bis zum Datenschnitt größtenteils zurück (Crovalimab-Arm 89,8 % vs. Eculizumab-Arm 90,1 %) (siehe Anhang 4-G).

Die am häufigsten berichtete SOC in beiden Studienarmen der COMMODORE 2 war „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ mit 23,7 % der Patienten unter Crovalimab vs. 36,2 % der Patienten unter Eculizumab. Hierbei wurde jeweils am häufigsten das PT „Infektionen der oberen Atemwege“ mit 8,1 % der Patienten unter Crovalimab vs. 13 % der Patienten unter Eculizumab berichtet.

Auch in der COMMODORE 1 zeigte sich für den Anteil der Patienten mit UE jeglichen Grades kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Crovalimab-Arm (77,3 %) und dem Eculizumab-Arm (66,7 %) (RR [95 %-KI]: 1,16 [0,89; 1,51]). Die Mehrheit der aufgetretenen UE war milden bis moderaten Grades und bildete sich in beiden Studienarmen bis zum Datenschnitt größtenteils zurück (Crovalimab-Arm 92,9 % vs. Eculizumab-Arm 86,6 %) (siehe Anhang 4-G).

Analog zur COMMODORE 2 war auch in der COMMODORE 1 die am häufigsten berichtete SOC in beiden Studienarmen „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ mit 40,9 % der Patienten unter Crovalimab vs. 35,7 % der Patienten unter Eculizumab. Hierbei wurde jeweils am häufigsten das PT „COVID-19“ mit 13,6 % der Patienten unter Crovalimab vs. 16,7 % der Patienten unter Eculizumab berichtet.

#### ***Patienten mit UE Grad $\geq 3$***

In der COMMODORE 2 ist in der Gesamtheit der Anteil der Patienten mit UE Grad  $\geq 3$  im Crovalimab-Arm (17,8 %) vergleichbar mit dem Eculizumab-Arm (24,6 %) (RR [95 %-KI]: 0,72 [0,42; 1,25]). Die Mehrzahl von UE Grad  $\geq 3$  bildete sich in beiden Studienarmen bis zum Datenschnitt zurück (Crovalimab-Arm 70,8 % vs. Eculizumab-Arm 52,2 %) (siehe Anhang 4-G).

In beiden Studienarmen traten schwere UE am häufigsten mit dem PT „Neutrophilenzahl erniedrigt“ auf (Crovalimab-Arm 5,2 % vs. Eculizumab-Arm 7,2 %). Kein weiteres schweres UE auf PT-Ebene trat bei mehr als 3 % der Patienten in beiden Studienarmen auf.

In der COMMODORE 1 zeigte sich in der Gesamtheit ein quantitativ größerer, aber nicht statistisch signifikanter Unterschied im Anteil der Patienten mit UE Grad  $\geq 3$  zwischen dem Crovalimab- (18,2 %) und Eculizumab-Arm (2,4 %) (RR [95 %-KI]: 7,64 [1,00; 58,46]). Die

UE Grad  $\geq 3$  waren sowohl im Crovalimab-Arm (90,9 %) als auch im Eculizumab-Arm (100,0 %) fast vollständig reversibel.

Der nur bei Patienten im Crovalimab-Arm mit 4,5 % am häufigsten berichtete PT war „Neutropenie“. Kein weiteres UE Grad  $\geq 3$  auf PT-Ebene trat bei mehr als 3 % der Patienten auf.

### ***Patienten mit UE Grad 5***

Insgesamt wurden in der COMMODORE 2 in der Verträglichkeitspopulation bei zwei Patienten (1,5 %) im Crovalimab-Arm und bei einem Patienten (1,4 %) im Eculizumab-Arm ein UE Grad 5 (mit Todesfolge) berichtet (RR [95 %-KI]: 1,02 [0,09; 11,08]). Alle UE Grad 5 standen nicht im Zusammenhang mit der jeweiligen Behandlung.

Von den zwei Patienten im Crovalimab-Arm verstarb einer am Studientag 151 aufgrund einer Blutung der Atemwege, welche 127 Tage nach der letzten Gabe des Prüfpräparats auftrat. Der Patient hatte die Studienbehandlung bereits an Studientag 30 aufgrund der Entscheidung des Prüfarztes abgebrochen und befand sich in der Nachbeobachtungsphase, als das UE gemeldet wurde. Der andere Patient unter Crovalimab verstarb am Studientag zwei aufgrund eines Myokardinfarkts, nachdem er die erste Crovalimab-Dosis erhalten hatte. Die CK-, CK-MB- und Troponin-I-Werte in der vor der ersten Crovalimab-Dosis entnommenen Probe wurden analysiert und als erhöht befunden. Dies deutet darauf hin, dass der Patient kurz vor der ersten Crovalimab-Exposition eine Ischämie und Myokardschäden erfahren hat. Aufgrund des frühzeitigen Versterbens des Patienten konnte kein gültiger LDH-Wert nach der ersten i.v. Verabreichung von Crovalimab erhoben werden, weshalb der Patient nicht Teil der PAP ist.

Der Patient im Eculizumab-Arm verstarb am Studientag 71 aufgrund eines ischämischen Schlaganfalls, der 28 Tage nach der letzten Gabe des Prüfpräparats auftrat.

Im Rahmen der COMMODORE 1 kam es bis Woche 25 in der Verträglichkeitspopulation weder im Crovalimab- noch im Eculizumab-Arm zu einem UE Grad 5. In der anschließenden Extensionsperiode der Studie kam es im Crovalimab-Arm zu einem Todesfall ohne berichteten Kausalzusammenhang zur Studienmedikation. Der Patient verstarb am Studientag 211 aufgrund von Darmkrebs.

### ***Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE)***

In der COMMODORE 2 ist der Anteil von Patienten mit SUE im Crovalimab-Arm (10,4 %) mit dem Eculizumab-Arm (13,0 %) vergleichbar (RR [95 %-KI]: 0,8 [0,36; 1,74]). Bei den meisten SUE handelte es sich auf PT-Ebene um Einzelfälle, mit Ausnahme von Pneumonie, aplastischer Anämie und Epistaxis, die jeweils bei zwei Patienten im Crovalimab-Arm auftraten. Die Mehrzahl von SUE im Crovalimab-Arm (76,2 %) bildete sich im Beobachtungszeitraum zurück. Für den Eculizumab-Arm waren 38,5 % der SUE reversibel (siehe Anhang 4-G).

In der COMMODORE 1 ist der Anteil der Patienten mit SUE im Crovalimab-Arm (13,6 %) quantitativ größer als im Eculizumab-Arm (2,4 %) (RR [95 %-KI]: 5,73 [0,72; 45,59]). Der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen ist jedoch nicht signifikant. Bei allen SUE handelte es sich auf PT-Ebene um Einzelfälle, die sich in beiden Behandlungsgruppen im Beobachtungszeitraum wieder vollständig zurückbildeten.

### ***Patienten mit Behandlungsabbruch wegen UE***

In der COMMODORE 2 ist der Anteil an Patienten mit Behandlungsabbruch wegen UE im Crovalimab-Arm (0,7 %) vergleichbar mit dem Eculizumab-Arm (1,4 %) (RR [95 %-KI]: 0,51 [0,03; 8,05]).

In der COMMODORE 1 traten keine UE auf, die zu einem Behandlungsabbruch führten.

### **Spezifische Verträglichkeit**

Tabelle 4-45: Ergebnisse für Spezifische Verträglichkeit aus COMMODORE 2 und COMMODORE 1

| Endpunkt  | Studie                   | Patienten mit Ereignis<br>n/N (%) |                 | Statistische Analysen        |                         |                         |                         |
|---|--------------------------|-----------------------------------|-----------------|------------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
|   |                          | Crovalimab                        | Eculizumab      | GRR<br>[95 %-<br>KI]         | OR<br>[95 %-<br>KI]     | RR<br>[95 %-<br>KI]     | p-<br>Wert <sup>a</sup> |
| <b>UE von besonderem Interesse</b>  |                          |                                   |                 |                              |                         |                         |                         |
| Typ-III-<br>Hypersensitivitäts-<br>reaktion (Typ-III-<br>Immunkomplex-<br>Reaktion) | COMMODORE 2 <sup>b</sup> | 0/135<br>(0,0)                    | 0/69<br>(0,0)   | -                            | -                       | -                       | -                       |
|   | COMMODORE 1 <sup>c</sup> | 7/44<br>(15,9)                    | 0/42<br>(0,0)   | n. b.                        | n. b.                   | n. b.                   | n. b.                   |
| <b>Ausgewählte UE<sup>d</sup></b>   |                          |                                   |                 |                              |                         |                         |                         |
| Reaktion an der<br>Injektionsstelle   | COMMODORE 2 <sup>b</sup> | 7/135<br>(5,2)                    | 0/69<br>(0,0)   | n. b.                        | n. b.                   | n. b.                   | n. b.                   |
|   | COMMODORE 1 <sup>c</sup> | 4/44<br>(9,1)                     | 0/42<br>(0,0)   | n. b.                        | n. b.                   | n. b.                   | n. b.                   |
| Reaktion im<br>Zusammenhang<br>mit einer Infusion                                   | COMMODORE 2 <sup>b</sup> | 21/135<br>(15,6)                  | 9/69<br>(13,0)  | 0,025<br>[-0,075;<br>0,125]  | 1,23<br>[0,53;<br>2,85] | 1,19<br>[0,58;<br>2,46] | 0,6340                  |
|   | COMMODORE 1 <sup>c</sup> | 6/44<br>(13,6)                    | 0/42<br>(0,0)   | n. b.                        | n. b.                   | n. b.                   | n. b.                   |
| Infektionen<br>einschließlich<br>Meningokokken-<br>Meningitis                       | COMMODORE 2 <sup>b</sup> | 32/135<br>(23,7)                  | 25/69<br>(36,2) | -0,125<br>[-0,259;<br>0,009] | 0,55<br>[0,29;<br>1,03] | 0,65<br>[0,42;<br>1,01] | 0,0561                  |
|   | COMMODORE 1 <sup>c</sup> | 18/44<br>(40,9)                   | 15/42<br>(35,7) | 0,052<br>[-0,153;<br>0,257]  | 1,25<br>[0,52;<br>2,98] | 1,15<br>[0,67;<br>1,96] | 0,6216                  |
| Hypersensitivitäts-<br>reaktionen<br>abgesehen vom<br>Typ III                       | COMMODORE 2 <sup>b</sup> | 8/135<br>(5,9)                    | 0/69<br>(0,0)   | n. b.                        | n. b.                   | n. b.                   | n. b.                   |
|   | COMMODORE 1 <sup>c</sup> | 4/44<br>(9,1)                     | 0/42<br>(0,0)   | n. b.                        | n. b.                   | n. b.                   | n. b.                   |

a: Der p-Wert bezieht sich auf den Wald-Test.

b: Datenschnitt: 16. November 2022

c: Datenschnitt: 31. Mai 2023

d: Ergänzend zu den im Studienprotokoll präspezifizierten AESI werden auch die im Studienbericht (63, 74) aufgeführten ausgewählten UE (selected AE) dargestellt, welche für die in der Nutzenbewertung relevanten Studienpopulationen zutreffend sind.

Abkürzungen: GRR: Gewichtete Risikoreduktion, KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; n. b.: nicht berechenbar; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

Quelle: siehe Anhang 4-G

### **Beschreibung der Ergebnisse für „Spezifische Verträglichkeit“**

Im Rahmen der COMMODORE 2 und COMMODORE 1-Studien zeigte sich bei der spezifischen Verträglichkeit in keinem Endpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

#### ***Typ-III-Hypersensitivitätsreaktion (Typ-III-Immunkomplex-Reaktion)***

Die Bildung von Immunkomplex-vermittelten Reaktionen vom Typ III tritt bei Patienten auf, die zwischen C5-Inhibitoren wechseln, welche an verschiedene Epitope binden. Bei Patienten, die zuvor noch nie mit einem C5-Inhibitor behandelt wurden, oder bei Patienten, bei denen der Wirkstoff nach einer vorherigen C5-Inhibitor-Behandlung vom Körper nahezu vollständig ausgeschieden wurde, besteht kein Risiko für Typ-III-Immunkomplex-Reaktionen.

In der COMMODORE 2 wurde daher für keinen der beiden Studienarme eine Typ-III-Hypersensitivitätsreaktion im Zusammenhang mit Immunkomplexen gemeldet, da es sich bei dieser Studienpopulation um C5-Inhibitor-behandlungsnaive Patienten handelt.

In der COMMODORE 1 kam es bei 15,9 % der Patienten im Crovalimab-Arm zu Typ-III-Hypersensitivitätsreaktionen. Erwartungsgemäß konnten diese aufgrund des Wechsels von der Vorbehandlung mit Eculizumab auf Crovalimab nur in diesem Studienarm auftreten. Auf SOC-Ebene betrachtet, zeigten sich daher Auffälligkeiten zugunsten des Eculizumab-Arms hinsichtlich der SOC „Erkrankungen des Immunsystems“ mit 22,7 % der Patienten unter Crovalimab und 2,4 % der Patienten unter Eculizumab.

Bis auf ein schweres Ereignis von Grad 3 waren alle Typ-III-Hypersensitivitätsreaktionen mild bis moderaten Grades, die sich symptomatisch meist in Arthralgie oder Ausschlag äußerten (74). Die Typ-III-Hypersensitivitätsreaktionen traten etwa zwei Wochen nach Behandlungswechsel auf, dauerten etwa zwei Wochen lang an und bildeten sich alle bis zum Datenschnitt ohne Dosisanpassung/-Unterbrechung vollständig zurück (siehe Anhang 4-G) (77).

### ***Reaktion an der Injektionsstelle***

In der COMMODORE 2 hatten 5,2 % der Patienten im Crovalimab-Arm „Reaktionen an der Injektionsstelle“. Diese traten aufgrund der s.c. Verabreichung nur in diesem Studienarm auf. Alle Ereignisse waren mild und haben sich bis zum Datenschnitt vollständig zurückgebildet (siehe Anhang 4-G).

In der COMMODORE 1 zeigten sich bei 9,1 % der Patienten unter Crovalimab „Reaktionen an der Injektionsstelle“, die alle von milder Ausprägung waren. Der Großteil der Ereignisse bildete sich bis zum Datenschnitt zurück (80,0 %). Auch hier traten aufgrund der i.v. Verabreichungsform keine Ereignisse bei den Patienten unter Eculizumab-Therapie auf (siehe Anhang 4-G).

### ***Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion***

Der Anteil an Patienten der COMMODORE 2 mit „Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion“ ist im Crovalimab-Arm (15,6 %) vergleichbar mit dem Eculizumab-Arm (13,0 %). Alle Ereignisse waren mild und haben sich bis zum Datenschnitt fast vollständig zurückgebildet (95,5 % bei Crovalimab vs. 100,0 % bei Eculizumab) (siehe Anhang 4-G).

In der COMMODORE 1 zeigten sich bei 13,6 % der Patienten im Crovalimab-Arm „Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion“, die alle von milder Ausprägung waren und sich bis zum Datenschnitt vollständig zurückbildeten. Bei keinem der Patienten im Eculizumab-Arm traten entsprechende Ereignisse auf, da diese Patienten bei Studieneinschluss bereits mindestens 24 Wochen lang auf Eculizumab stabil eingestellt waren, während die Patienten im Crovalimab-Arm zum ersten Mal mit der Studienmedikation behandelt wurden.

Die AESI „Reaktion an der Injektionsstelle“ und „Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion“ gehen beide in die SOC „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ ein. Durch die Kombination dieser meist milden und reversiblen Ereignisse lässt sich die Auffälligkeit zu Ungunsten von Crovalimab auf SOC-Ebene erklären.

### ***Infektionen einschließlich Meningokokken-Meningitis***

Der Anteil an Patienten der COMMODORE 2 mit „Infektionen einschließlich Meningokokken-Meningitis“ ist im Crovalimab-Arm (23,7 %) niedriger als im Eculizumab-Arm (36,2 %). Der Unterschied ist jedoch statistisch nicht signifikant. Bis auf vier Ereignisse von Grad  $\geq 3$  je Studienarm waren alle „Infektionen“ mild-moderater Ausprägung. Die Mehrzahl aller Ereignisse, einschließlich der Infektionen Grad  $\geq 3$ , waren fast vollständig reversibel (93,2 % bei Crovalimab vs. 89,7 % bei Eculizumab) (siehe Anhang 4-G).

In keinem Arm wurden Fälle von Infektionen mit *Neisseria meningitidis*, einschließlich Meningokokken-Meningitis, berichtet (63). Die am häufigsten berichteten Infektionen auf PT-Ebene waren „Infektionen der oberen Atemwege“ (8,1 % der Patienten im Crovalimab-Arm vs. 13,0 % der Patienten im Eculizumab-Arm).

Im Rahmen der COMMODORE 1 traten „Infektionen einschließlich Meningokokken-Meningitis“ bei 40,9 % der Patienten unter Crovalimab- sowie bei 35,7 % der Patienten unter Eculizumab-Therapie auf. Bis auf zwei Ereignisse von Grad 3 je Studienarm waren alle „Infektionen“ mild-moderater Ausprägung. Die Ereignisse in beiden Gruppen hatten sich bis zum Datenschnitt vollständig zurückgebildet (siehe Anhang 4-G).

Auch in der COMMODORE 1 wurden in keinem Arm Fälle von Infektionen mit *Neisseria meningitidis*, einschließlich Meningokokken-Meningitis, berichtet (74). Die am häufigsten berichteten Infektionen auf PT-Ebene waren Fälle von „COVID-19“ (13,6 % der Patienten im Crovalimab-Arm vs. 16,7 % der Patienten im Eculizumab-Arm).

### ***Hypersensitivitätsreaktionen abgesehen vom Typ III***

In der COMMODORE 2 zeigten sich ausschließlich im Crovalimab-Arm bei acht Patienten (5,9 %) „Hypersensitivitätsreaktionen abgesehen vom Typ III“, die zum Großteil milden Grades waren. Alle Ereignisse hatten sich bis zum Datenschnitt vollständig zurückgebildet (siehe Anhang 4-G).

In der COMMODORE 1 traten „Hypersensitivitätsreaktionen abgesehen vom Typ III“ bei 9,1 % der Patienten im Crovalimab-Arm auf. Der Großteil der Ereignisse (80,0 %) hatte sich bis zum Datenschnitt zurückgebildet (siehe Anhang 4-G). Im Eculizumab zeigten sich keine entsprechenden Ereignisse.

Das für beide Studien am häufigsten berichtete PT war „Injektion an der Einstichstelle“, welches Teil der gruppierten PT-Suchstrategie für das AESI „Hypersensitivitätsreaktionen abgesehen vom Typ III“ darstellt und auf die für Crovalimab spezifische s.c. Verabreichung zurückzuführen ist.

### **Zusammenfassende Bewertung der generellen und spezifischen Verträglichkeit**

Zusammenfassend entspricht das generelle und spezifische Verträglichkeitsprofil von Crovalimab dem bekannten Verträglichkeitsprofil von C5-Inhibitoren. Das Verträglichkeitsprofil von Crovalimab war mit dem von Eculizumab vergleichbar, die wichtigsten Verträglichkeitsendpunkte in den beiden Behandlungsarmen waren ähnlich. Das einzige neu identifizierte Risiko, das in der Vorbehandlung der Patienten mit Eculizumab begründet liegt, sind Typ-III-Hypersensitivitätsreaktionen. Hierbei waren fast alle aufgetretenen Ereignisse milden bis moderaten Grades, im klinischen Alltag gut behandelbar und waren alle reversibel. Die Ergebnisse der Verträglichkeit zeigen, dass Crovalimab von Patienten mit PNH gut vertragen wurde. Dies umfasst sowohl therapie-naive Patienten als auch Patienten, die bereits mit C5-Inhibitoren vorbehandelt wurden.

*Deskriptive Beschreibung der pädiatrischen Patienten (COMMODORE 2, Arm C)*

Insgesamt traten bei 83,3 % (n = 5) der pädiatrischen Patienten in der COMMODORE 2 UE auf. Bei keinem pädiatrischen Patienten ist ein Todesfall, ein SAE, AESI oder ein UE, das zum Behandlungsabbruch oder zur Dosisanpassung führte, aufgetreten. Alle aufgetretenen UE waren von Grad 1 oder Grad 2. Insgesamt wurde ein behandlungsbedingtes UE (Fatigue) beobachtet, das ohne die Notwendigkeit einer Dosisanpassung oder Anpassung der Behandlung abgeklungen ist. Die Ergebnisse zur Sicherheit weisen darauf hin, dass Crovalimab auch in der pädiatrischen Population eine gut verträgliche Therapieoption zur Behandlung der PNH ist.

Insgesamt war der Behandlungseffekt von Crovalimab bei pädiatrischen PNH-Patienten vergleichbar mit dem, der bei erwachsenen PNH-Patienten beobachtet wurde.

**4.3.1.3.6 Subgruppenanalysen – RCT**

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.<sup>16</sup>

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ( $p < 0,05$ ) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.

---

<sup>16</sup> unbesetzt



- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

*Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.*

*Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.*

Tabelle 4-46 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

| Subgruppe  | Wirksamkeitsendpunkte | PRO | Verträglichkeitsendpunkte |
|--|-----------------------|-----|---------------------------|
| <b>COMMODORE 2<sup>a</sup></b>   |                       |     |                           |
| Geschlecht   | ✓                     | ✓   | ✓                         |
| Alter  | ✓                     | ✓   | ✓                         |
| Transfusionshistorie   | ✓                     | ✓   | ✓                         |
| Geographische Region   | ✓                     | ✓   | ✓                         |
| Eculizumab Verfügbarkeit   | ✓                     | ✓   | n. d.                     |
| Ethnizität   | ✓                     | ✓   | n. d.                     |
| LDH-Wert   | ✓                     | ✓   | n. d.                     |
| Aplastische Anämie   | ✓                     | ✓   | n. d.                     |
| Körpergewicht zu Baseline  | ✓                     | ✓   | n. d.                     |
| <b>COMMODORE 1<sup>b</sup></b>   |                       |     |                           |
| Geschlecht   | ✓                     | ✓   | ✓                         |
| Alter  | ✓                     | ✓   | ✓                         |
| Transfusionshistorie   | ✓                     | ✓   | ✓                         |
| Geographische Region   | ✓                     | ✓   | ✓                         |
| Aplastische Anämie   | ✓                     | ✓   | n. d.                     |
| Körpergewicht zu Baseline  | ✓                     | ✓   | n. d.                     |
| a: Datenschnitt: 16. November 2022<br>b: Datenschnitt: 31. Mai 2023<br>Abkürzungen: LDH: Laktatdehydrogenase; PRO: Patient-reported outcomes (patientenberichteter Endpunkt); n. d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt. |                       |     |                           |

Eine detaillierte Übersicht der durchgeführten Subgruppenanalysen und die Begründung für die Wahl von Trennpunkten befindet sich in Abschnitt 4.3.1.3.6. Die Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen befindet sich in Tabelle 4-46. Die Subgruppenanalysen beziehen sich auf die PAP bzw. für die Verträglichkeitsendpunkte auf die Verträglichkeitspopulation, die randomisierte Behandlungsphase und die für die Nutzenbewertung relevanten Analysezeitpunkte.

In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse der Endpunkte mit überzufällig häufig signifikanten Subgruppeninteraktionen dargestellt. Der folgende Algorithmus findet Anwendung, um Subgruppen zu detektieren, die in jedem Fall auf medizinische Relevanz hin überprüft werden müssen. Dazu werden zwei Kriterien näher untersucht:

- a) Konsistenz der (signifikanten) Ergebnisse über einzelne Endpunkte hinweg
- b) Gleichgerichtete Effekte in den Kategorien der Subgruppen.

Tabelle 4-47 Übersicht über die Anzahl positiver Interaktionstests und zu erwartende Zufallsbefunde bei gegebenem Signifikanzniveau – COMMODORE 2

|  | Anzahl durchgeführter Tests |                     |     |                   | Anzahl Interaktionen |                     |     |                   | Anzahl falsch positiver Testergebnisse bei $\alpha=0,05^*$ | Subgruppe mit überzufällig häufigen Interaktionen |
|--|-----------------------------|---------------------|-----|-------------------|----------------------|---------------------|-----|-------------------|--|---|
|  | Wirksamkeit (W)             | Verträglichkeit (V) | PRO | Gesamt (W+V+PRO)* | Wirksamkeit (W)      | Verträglichkeit (V) | PRO | Gesamt (W+V+PRO)* |  |   |
| Geschlecht   | 1                           | 4                   | 5   | 10                | 0                    | 1                   | 0   | 1                 | 0,5  | ja  |
| Alter  | 1                           | 1                   | 0   | 2                 | 0                    | 0                   | 0   | 0                 | 0,1  | nein  |
| Transfusionshistorie   | 1                           | 1                   | 4   | 6                 | 0                    | 0                   | 1   | 1                 | 0,3  | ja  |
| Geographische Region   | 1                           | 1                   | 5   | 7                 | 0                    | 0                   | 0   | 0                 | 0,4  | nein  |
| Eculizumab Verfügbarkeit   | 2                           | 0                   | 5   | 7                 | 0                    | 0                   | 0   | 0                 | 0,4  | nein  |
| Ethnizität   | 0                           | 0                   | 0   | 0                 | 0                    | 0                   | 0   | 0                 | 0,0  | nein  |
| LDH-Wert   | 1                           | 0                   | 4   | 5                 | 0                    | 0                   | 0   | 0                 | 0,3  | nein  |
| Aplastische Anämie   | 1                           | 0                   | 5   | 6                 | 0                    | 0                   | 0   | 0                 | 0,3  | nein  |
| Körpergewicht zu Baseline  | 0                           | 0                   | 0   | 0                 | 0                    | 0                   | 0   | 0                 | 0,0  | nein  |
| * Anzahl falsch positiver Testergebnisse bei $\alpha=0,05$ in Relation zur durchgeführten Anzahl an Signifikanztests, berücksichtigt wurden die Signifikanztest der durchführbaren Subgruppenanalysen der Wirksamkeits-, Verträglichkeits- sowie PRO-Endpunkte |                             |                     |     |                   |                      |                     |     |                   |  |   |

Tabelle 4-48 Übersicht über die Anzahl positiver Interaktionstests und zu erwartende Zufallsbefunde bei gegebenem Signifikanzniveau – COMMODORE 1

|                           | Anzahl durchgeführter Tests |                     |     |                   | Anzahl Interaktionen |                     |     |                   | Anzahl falsch positiver Test-ergebnisse bei $\alpha=0,05^*$ | Subgruppe mit überzufällig häufigen Interaktionen |
|---------------------------|-----------------------------|---------------------|-----|-------------------|----------------------|---------------------|-----|-------------------|---|---|
|                           | Wirksamkeit (W)             | Verträglichkeit (V) | PRO | Gesamt (W+V+PRO)* | Wirksamkeit (W)      | Verträglichkeit (V) | PRO | Gesamt (W+V+PRO)* |   |   |
| Geschlecht                | 1                           | 1                   | 0   | 2                 | 0                    | 0                   | 0   | 0                 | 0,1   | nein  |
| Alter                     | 0                           | 0                   | 0   | 0                 | 0                    | 0                   | 0   | 0                 | 0,0   | nein  |
| Transfusionshistorie      | 0                           | 1                   | 0   | 1                 | 0                    | 0                   | 0   | 0                 | 0,1   | nein  |
| Geographische Region      | 1                           | 1                   | 0   | 2                 | 0                    | 0                   | 0   | 0                 | 0,1   | nein  |
| Aplastische Anämie        | 1                           | 0                   | 0   | 1                 | 0                    | 0                   | 0   | 0                 | 0,1   | nein  |
| Körpergewicht zu Baseline | 0                           | 0                   | 0   | 0                 | 0                    | 0                   | 0   | 0                 | 0,0   | nein  |

\* Anzahl falsch positiver Testergebnisse bei  $\alpha=0,05$  in Relation zur durchgeführten Anzahl an Signifikanztests, berücksichtigt wurden die Signifikanztest der durchführbaren Subgruppenanalysen der Wirksamkeits-, Verträglichkeits- sowie PRO-Endpunkte

*Ad Kriterium a: Konsistenz des Einflusses der Subgruppen über Endpunkte hinweg*

Für das Kriterium wurde geprüft, bei welchen Subgruppen sich unter Berücksichtigung der Endpunkte zur Wirksamkeit und Verträglichkeit, eine überzufällige Häufung zeigt. Tabelle 4-47 stellt eine Übersicht über die Anzahl positiver Interaktionstests und zu erwartende Zufallsbefunde bei gegebenem Signifikanzniveau über alle Endpunkte dar. Nach dem zuvor beschriebenen Vorgehen wurden in der COMMODORE 2 die Subgruppen „Geschlecht“ und „Transfusionshistorie“ als auffällig im Sinne einer möglichen Effektmodifikation identifiziert.

In der COMMODORE 1 wurde keine Subgruppe als auffällig im Sinne einer möglichen Effektmodifikation identifiziert. Entsprechend wurde hier bei der Bewertung des Zusatznutzens nicht weiter nach Subgruppen differenziert.

Für die identifizierten Subgruppen erfolgte in einem weiteren Schritt eine genauere Betrachtung hinsichtlich der Art der Endpunkte mit signifikanten Interaktionen (siehe Tabelle 4-49).

Tabelle 4-49 Übersicht der Endpunkte mit positivem Interaktionstest für die mit dem Algorithmus identifizierten Subgruppen mit überzufällig häufigen Interaktionen

| Subgruppe  | Endpunkte mit signifikanten Interaktionstest-p-Werten |                  |               |
|--|---|------------------|---------------|
|  | Wirksamkeit   | Verträglichkeit  | PRO           |
| <b>COMMODORE 2</b>                                       |   |                  |               |
| Geschlecht   | -   | Patienten mit UE | -             |
| Transfusionshistorie                                     | -   | -                | FACIT-Fatigue |
| <b>COMMODORE 1</b>                                       |   |                  |               |
| Keine überzufällig häufigen Interaktionen identifiziert. |   |                  |               |

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-50 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ( $p < 0,05$ ) Interaktionsterme.

Tabelle 4-50: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt – COMMODORE 2

| Endpunkt  | p-Wert des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen |        |                      |                      |                        |            |          |                    |                           |
|---|---|--------|----------------------|----------------------|------------------------|------------|----------|--------------------|---------------------------|
|   | Geschlecht  | Alter  | Transfusionshistorie | Geographische Region | Ecuzumab Verfügbarkeit | Ethnizität | LDH-Wert | Aplastische Anämie | Körpergewicht zu Baseline |
| Gesamtmortalität                                      | n. i.   | n. i.  | n. i.                | n. i.                | n. i.                  | n. i.      | n. i.    | n. i.              | n. i.                     |
| Transfusionsvermeidung                                | 0,7662  | 0,4299 | 0,6647               | 0,9007               | 0,7108                 | n. i.      | 0,2173   | 0,3064             | n. i.                     |
| Durchbruchhämolyse                                    | n. i.   | n. i.  | n. i.                | n. i.                | 0,9764                 | n. i.      | n. i.    | n. i.              | n. i.                     |
| Schwere unerwünschte vaskuläre Ereignisse             | n. i.   | n. i.  | n. i.                | n. i.                | n. i.                  | n. i.      | n. i.    | n. i.              | n. i.                     |
| EQ-5D VAS   | 0,1527  | n. i.  | n. i.                | 0,6537               | 0,8323                 | n. i.      | n. i.    | 0,334              | n. i.                     |
| EORTC QLQ-C30 (Funktionsskala - körperliche Funktion) | 0,1962  | n. i.  | 0,4020               | 0,6254               | 0,9317                 | n. i.      | 0,8221   | 0,8909             | n. i.                     |
| EORTC QLQ-C30 (Funktionsskala - Rollenfunktion)       | 0,6976  | n. i.  | 0,2213               | 0,8891               | 0,7597                 | n. i.      | 0,3839   | 0,7256             | n. i.                     |

|  |               |        |               |        |        |       |       |        |       |
|--|---------------|--------|---------------|--------|--------|-------|-------|--------|-------|
| EORTC QLQ-C30<br>(Funktionsskala -<br>Allgemeiner<br>Gesundheitszustand/<br>Lebensqualität)  | 0,1691        | n. i.  | 0,3409        | 0,8532 | 0,5289 | n. i. | 0,908 | 0,2712 | n. i. |
| FACIT-Fatigue  | 0,2879        | n. i.  | <b>0,0128</b> | 0,8113 | 0,7094 | n. i. | 0,528 | 0,4974 | n. i. |
| Patienten mit UE   | <b>0,0453</b> | 0,8728 | 0,3907        | 0,4707 | -      | -     | -     | -      | -     |
| Patienten mit UE<br>Grad $\geq 3$  | 0,5895        | n. i.  | n. i.         | n. i.  | -      | -     | -     | -      | -     |
| Patienten mit UE<br>Grad 3   | 0,9594        | n. i.  | n. i.         | n. i.  | -      | -     | -     | -      | -     |
| Patienten mit UE<br>Grad 4   | n. i.         | n. i.  | n. i.         | n. i.  | -      | -     | -     | -      | -     |
| Patienten mit UE<br>Grad 5   | n. i.         | n. i.  | n. i.         | n. i.  | -      | -     | -     | -      | -     |
| Patienten mit SUE  | 0,4941        | n. i.  | n. i.         | n. i.  | -      | -     | -     | -      | -     |
| Patienten mit<br>Behandlungsabbruch<br>wegen UE  | n. i.         | n. i.  | n. i.         | n. i.  | -      | -     | -     | -      | -     |
| <p>Abkürzungen: n. i.: nicht interpretierbar; UE: Unerwünschtes Ereignis; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis<br/> Subgruppen waren nicht interpretierbar, wenn (i) in einer Subgruppenkategorie insgesamt weniger als 10 Patienten beobachtet wurden und/oder weniger als 10 Ereignisse beobachtet wurden, (ii) wenn der Interaktionstest nicht ermittelbar war oder (iii) wenn der Effektschätzer und das zugehörige KI nicht ermittelbar waren.<br/> Quelle: siehe Anhang 4-G</p> |               |        |               |        |        |       |       |        |       |

Tabelle 4-51: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt –  
COMMODORE 1

| Endpunkt   | Geschlecht | Alter | Transfusionshistorie | Geographische Region | Aplastische Anämie | Körpergewicht zu Baseline |
|--|------------|-------|----------------------|----------------------|--------------------|---------------------------|
| Gesamtmortalität   | n. i.      | n. i. | n. i.                | n. i.                | n. i.              | n. i.                     |
| Transfusionsvermeidung   | 0,5562     | n. i. | n. i.                | 0,1021               | 0,9046             | n. i.                     |
| Durchbruchhämolyse   | n. i.      | n. i. | n. i.                | n. i.                | n. i.              | n. i.                     |
| Schwere unerwünschte vaskuläre Ereignisse                                      | n. i.      | n. i. | n. i.                | n. i.                | n. i.              | n. i.                     |
| EQ-5D VAS  | n. i.      | n. i. | n. i.                | n. i.                | n. i.              | n. i.                     |
| EORTC QLQ-C30 (Funktionsskala - körperliche Funktion)                          | n. i.      | n. i. | n. i.                | n. i.                | n. i.              | n. i.                     |
| EORTC QLQ-C30 (Funktionsskala - Rollenfunktion)                                | n. i.      | n. i. | n. i.                | n. i.                | n. i.              | n. i.                     |
| EORTC QLQ-C30 (Funktionsskala - Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität) | n. i.      | n. i. | n. i.                | n. i.                | n. i.              | n. i.                     |
| FACIT-Fatigue  | n. i.      | n. i. | n. i.                | n. i.                | n. i.              | n. i.                     |
| Patienten mit UE   | 0,2118     | n. i. | 0,7783               | 0,5599               | -                  | -                         |
| Patienten mit UE Grad $\geq 3$   | n. i.      | n. i. | n. i.                | n. i.                | -                  | -                         |
| Patienten mit UE Grad 3  | n. i.      | n. i. | n. i.                | n. i.                | -                  | -                         |
| Patienten mit UE Grad 4  | n. i.      | n. i. | n. i.                | n. i.                | -                  | -                         |
| Patienten mit UE Grad 5  | n. i.      | n. i. | n. i.                | n. i.                | -                  | -                         |
| Patienten mit SUE  | n. i.      | n. i. | n. i.                | n. i.                | -                  | -                         |
| Patienten mit Behandlungsabbruch wegen UE                                      | n. i.      | n. i. | n. i.                | n. i.                | -                  | -                         |

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire, EQ-5D VAS: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions, Visual Analogue Scale, FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue; n. i.: nicht interpretierbar; UE: Unerwünschtes Ereignis; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Subgruppen waren nicht interpretierbar, wenn (i) in einer Subgruppenkategorie insgesamt weniger als 10 Patienten beobachtet wurden und/oder weniger als 10 Ereignisse beobachtet wurden, (ii) wenn der Interaktionstest nicht ermittelbar war oder (iii) wenn der Effektschätzer und das zugehörige KI nicht ermittelbar waren.

Quelle: siehe Anhang 4-G

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Tabelle 4-52: Subgruppenergebnisse für die Subgruppe Geschlecht – COMMODORE 2

| Studie   | Subgruppe | Patienten mit Ereignis<br>n/N (%) |                 | Statistische Analysen |                     |                                    |
|--|-----------|-----------------------------------|-----------------|-----------------------|---------------------|------------------------------------|
|  |           | Crovalimab                        | Eculizumab      | RR<br>[95 %-KI]       | p-Wert <sup>a</sup> | p-Wert<br>Interaktion <sup>b</sup> |
|  |           |                                   |                 |                       |                     |                                    |
| <b>Patienten mit UE</b>  |           |                                   |                 |                       |                     |                                    |
| COMMODORE 2 <sup>c</sup>   | Männlich  | 56/77<br>(72,7)                   | 30/35<br>(85,7) | 0,85<br>[0,70; 1,03]  | 0,0941              | 0,0453                             |
|  | Weiblich  | 49/58<br>(84,5)                   | 25/34<br>(73,5) | 1,15<br>[0,91; 1,45]  | 0,2364              |                                    |
| a: Der p-Wert für die Einzelkategorien bezieht sich auf den Wald-Test.<br>b: Der p-Wert der Interaktion bezieht sich auf den Likelihood Ratio Test.<br>c: Datenschnitt: 16. November 2022<br>Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; RR: Relatives Risiko;<br>Quelle: siehe Anhang 4-G |           |                                   |                 |                       |                     |                                    |



Tabelle 4-53: Subgruppenergebnisse für die Subgruppe Transfusionshistorie –  
COMMODORE 2

| Studie  | Subgruppe           | Patienten mit Ereignis<br>n/N (%) |                 | Statistische Analysen |                     |                                    |
|---|---------------------|-----------------------------------|-----------------|-----------------------|---------------------|------------------------------------|
|   |                     | Crovalimab                        | Eculizumab      | RR<br>[95 %-KI]       | p-Wert <sup>a</sup> | p-Wert<br>Interaktion <sup>b</sup> |
| <b>FACIT-Fatigue</b>  |                     |                                   |                 |                       |                     |                                    |
| COMMODORE 2 <sup>c</sup>  | 0 Einheiten         | 20/32<br>(62,5)                   | 3/15<br>(20,0)  | 3,13<br>[1,10; 8,90]  | 0,0015              | 0,0128                             |
|   | > 0 – ≤ 6 Einheiten | 23/63<br>(36,5)                   | 16/33<br>(48,5) | 0,75<br>[0,47 1,22]   |                     |                                    |
|   | > 6 Einheiten       | 12/33<br>(36,4)                   | 4/18<br>(22,2)  | 1,64<br>[0,62; 4,34]  | 0,2726              |                                    |
| <p>a: Der p-Wert für die Einzelkategorien bezieht sich auf den Cochran-Mantel-Haenszel Test.</p> <p>b: Der p-Wert der Interaktion bezieht sich auf den Likelihood Ratio Test.</p> <p>c: Datenschnitt: 16. November 2022</p> <p>Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; RR: Relatives Risiko;<br/>Quelle: siehe Anhang 4-G</p> |                     |                                   |                 |                       |                     |                                    |

### Subgruppen mit möglicher Effektmodifikation

*Ad Kriterium b: Gleichgerichtete Effekte in den Kategorien der Subgruppen.*

Ein Signal für eine mögliche Effektmodifikation aufgrund überzufällig häufiger Interaktionen zeigt sich in der COMMODORE 2-Studie für die Subgruppen „Geschlecht“ und „Transfusionshistorie“. Grundsätzlich wird abgewogen, ob sich der Effekt in der Subgruppe bei gleicher Effektrichtung in geringerer oder größerer Ausprägung als in der gesamten Zulassungspopulation zeigt oder ob sich entgegengesetzt gerichtete Effekte in der gesamten Zulassungspopulation und einer bestimmten Subgruppe oder in unterschiedlichen Subgruppen zeigen. Um aus medizinischer Sicht auf eine echte Effektmodifikation schließen zu können, sollte ein einheitliches Muster im Sinne einer möglichen Effektmodifikation sowie eine biologische Rationale vorliegen.

#### *Geschlecht*

Für die Subgruppe „Geschlecht“ zeigt sich lediglich bei einem Endpunkt (UE) eine signifikante Interaktion (Tabelle 4-52). Bei dem Endpunkt UE ergab sich weder für Männer oder Frauen noch für die Gesamtpopulation ein signifikanter Effekt. Da kein Hinweis auf einen geschlechtsspezifischen Unterschied hinsichtlich der Krankheitsbiologie der PNH besteht, ist dies nicht als Effektmodifikation zu werten (88–91).

#### *Transfusionshistorie*

Für die Subgruppe „Transfusionshistorie“ zeigt sich lediglich bei einem Endpunkt (FACIT-Fatigue) eine signifikante Interaktion (Tabelle 4-53). Bei dem Endpunkt FACIT-Fatigue ergab

sich nur für die Kategorie „0 Einheiten“ ein signifikanter Vorteil für Crovalimab, für die übrigen beiden Kategorien ( $> 0$  bis  $\leq 6$  bzw.  $> 6$  pRBC-Einheiten, verabreicht innerhalb von 6 Monaten vor Randomisierung) und für die Gesamtpopulation zeigte sich kein signifikanter Effekt.

Zusammenfassend stellte sich somit in der COMMODORE 2-Studie kein Fall mit qualitativer Interaktion (signifikante Effektschätzer in einzelnen Subgruppenkategorien, die in unterschiedliche Richtung zeigen) bei den Subgruppen „Geschlecht“ und „Transfusionshistorie“ dar, ein einheitlicher Trend ist nicht ersichtlich. Insgesamt können die signifikanten Interaktionstests als Zufallsbefund gewertet werden.

In der COMMODORE 1-Studie wurde keine Subgruppe als auffällig im Sinne einer möglichen Effektmodifikation identifiziert. Von daher erübrigt sich eine Analyse auf gleichgerichtete Effekte in den Kategorien der Subgruppen.

Zusammenfassend weisen die Ergebnisse der Subgruppenanalysen somit ein homogenes Bild auf und es liegen keine fazitrelevanten Effektmodifikationen vor.

#### 4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

| Studie      | Datenquellen                     |
|-------------|----------------------------------|
| COMMODORE 2 | Studienunterlagen (63, 92, 93)   |
|             | Publikation (71–73)              |
|             | Studienregistereinträge (67, 68) |
| COMMODORE 1 | Studienunterlagen (74, 94, 95)   |
|             | Publikation (71, 72, 75)         |
|             | Studienregistereinträge(69, 70)  |
|             |                                  |

## 4.3.2 Weitere Unterlagen

### 4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

#### 4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

*Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.*

Nicht zutreffend.

### 4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-54: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

| Studie     | <Mortalität> | <Gesundheits-<br>bezogene<br>Lebensqualität> | <Endpunkt> | <Endpunkt> | <Endpunkt> |
|------------|--------------|--|------------|------------|------------|
| <Studie 1> | nein         | ja   | ja         | ja         | nein       |
|            |              |  |            |            |            |
|            |              |  |            |            |            |

#### 4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-55: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

| Anzahl Studien | Studie     | Intervention | <Vergleichs-<br>therapie 1> | <Vergleichs-<br>therapie 2> | <Vergleichs-<br>therapie 3> |
|----------------|------------|--------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| 1              | <Studie 1> | •            |                             | •                           | •                           |
| 2              | <Studie 2> | •            |                             | •                           |                             |
|                | <Studie 3> | •            |                             | •                           |                             |
| 1              | <Studie 4> |              | •                           | •                           | •                           |
| etc.           | etc.       | etc.         | etc.                        |                             |                             |

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-56: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt;

| Studie     | Operationalisierung |
|------------|---------------------|
| <Studie 1> |                     |
|            |                     |

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials für &lt;Endpunkt xxx&gt; in RCT für indirekte Vergleiche

| Studie     | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| <Studie 1> | <hoch / niedrig>                      | <ja / nein / unklar>        | <ja / nein / unklar>                | <ja / nein / unklar>                  | <ja / nein>             | <hoch / niedrig>              |
|            |                                       |                             |                                     |                                       |                         |                               |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-58: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

| Studie     | Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1) |
|------------|--|
| <Studie 1> |  |
|            |  |
|            |  |

Nicht zutreffend.

*Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:*

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

*Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.6.*

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

*Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).*

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

##### 4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie*

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

##### 4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

*Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.*

*Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-59: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

| Studie     | Zeitliche Parallelität der Gruppen | Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren | Verblindung          |                      | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte |
|------------|------------------------------------|--|----------------------|----------------------|---------------------------------------|-------------------------|
|            |                                    |  | Patient              | Behandelnde Personen |                                       |                         |
| <Studie 1> | <ja / nein / unklar>               | <ja / nein / unklar>   | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar>                  | <ja / nein>             |
|            |                                    |  |                      |                      |                                       |                         |

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

**4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-60: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

| Studie     | <Mortalität> | <Gesundheits-bezogene Lebensqualität> | <Endpunkt> | <Endpunkt> | <Endpunkt> |
|------------|--------------|---------------------------------------|------------|------------|------------|
| <Studie 1> | nein         | ja                                    | ja         | ja         | nein       |
|            |              |                                       |            |            |            |
|            |              |                                       |            |            |            |

**4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien**

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.



Tabelle 4-61: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

| Studie     | Operationalisierung |
|------------|---------------------|
| <Studie 1> |                     |
|            |                     |

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-62: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

| Studie     | Verblindung<br>Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung<br>des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige<br>Berichterstattung | Keine sonstigen<br>Aspekte |
|------------|--------------------------------|--|--|----------------------------|
| <Studie 1> | <ja / nein / unklar>           | <ja / nein / unklar>                   | <ja / nein / unklar>                     | <ja / nein>                |
|            |                                |  |  |                            |
|            |                                |  |  |                            |

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.6.**

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

#### 4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie**

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-63: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

| Studie     | <Mortalität> | <Gesundheits-<br>bezogene<br>Lebensqualität> | <Endpunkt> | <Endpunkt> | <Endpunkt> |
|------------|--------------|--|------------|------------|------------|
| <Studie 1> | nein         | ja   | ja         | ja         | nein       |
|            |              |  |            |            |            |
|            |              |  |            |            |            |

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-64: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

| Studie     | Operationalisierung |
|------------|---------------------|
| <Studie 1> |                     |
|            |                     |

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

*Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### **4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.6.***

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen**

*Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).*

Nicht zutreffend.

### **4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens**

#### **4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise**

*Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.*

Gemäß der Verfahrensordnung des G-BA entsprechen die beiden Studien COMMODORE 2 und COMMODORE 1 der Evidenzstufe Ib. Wie im Abschnitt 4.4.2 dargelegt, lässt sich auf Basis der beiden Nicht-Unterlegenheitsstudien COMMODORE 2 und COMMODORE 1 aufgrund fehlender statistisch signifikanter Überlegenheit kein Zusatznutzen ableiten. Aus der Untersuchung des Verzerrungspotenzials in Anhang 4-F folgt, dass die Ergebnissicherheit der COMMODORE 2-Studie hinreichend ist für die Kategorie „Hinweis“. Aufgrund der frühzeitigen Beendigung der Randomisierung und dem daraus resultierenden explorativen Charakter der COMMODORE 1-Studie ist dort die Kategorie „Anhaltspunkt“ erfüllt.

#### 4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

*Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.*

*Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.*

*Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):*

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

*Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.*

Die PNH ist eine seltene, erworbene, klonale Erkrankung der hämatopoetischen Stammzellen. Sie ist eine chronische und potenziell lebensbedrohliche Erkrankung, die klinisch variabel verlaufen kann und nicht heilbar ist. Ziele der Behandlung der hämolytischen PNH sind die Kontrolle der Hämolyseaktivität und damit einhergehend die Reduktion der klinischen Symptomatik und der krankheitsbedingten Komplikationen, insbesondere die Vermeidung von Thrombosen. Durch die Symptome der PNH ist die Lebensqualität von betroffenen Patienten oft erheblich beeinträchtigt (1, 2).

Mit den bisherigen C5-Inhibitoren Eculizumab und Ravulizumab, die weiterhin die etablierte primäre Standardtherapie der PNH in Deutschland darstellen, standen erstmals Therapien zur Behandlung der PNH zur Verfügung, mit denen eine Hämolysekontrolle erreicht und das Risiko für thromboembolische Ereignisse verringert werden konnte (3). Allerdings müssen Patienten für die i.v. Verabreichung in regelmäßigen Abständen Termine bei ihrem behandelnden Arzt wahrnehmen (4, 5). Die Infusionsdauer, sowie die teils weiten Fahrtwege zu fachärztlichen Zentren, aufgrund der Seltenheit der Erkrankung, erfordern einen hohen Zeitaufwand und

schränken die Betroffenen in ihrer Flexibilität und freien Lebensgestaltung ein (6). Mit Crovalimab steht für die Behandlung der PNH eine neue Therapiealternative zur Verfügung, die eine vergleichbare Wirksamkeit und Verträglichkeit wie bereits bewährte Therapieoptionen aufweist.

Zur Ableitung des Zusatznutzens für Crovalimab bei Patienten mit PNH werden die Ergebnisse der beiden randomisiert, kontrollierten Phase III-Studien COMMODORE 2 und COMMODORE 1 hinsichtlich der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit herangezogen. Ziel der Therapie ist es, eine rasche und anhaltende Blockade des Komplementsystems zu erreichen und damit einhergehend die Unterdrückung der intravasalen Hämolyse und der damit assoziierten PNH-typischen Symptome, u. a. thromboembolische Komplikationen.

Die Studienpopulation der Studien COMMODORE 2 und COMMODORE 1 sind mit dem Patientenkollektiv im deutschen Versorgungskontext vergleichbar. Der in den COMMODORE-Studien gewählte Komparator Eculizumab ist eine mit Ravulizumab gleichwertige Behandlungsoption und entspricht somit einer in Deutschland etablierten PNH-Therapie. Die Studienergebnisse sind daher auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt auf der Gesamtschau für behandlungsnaive- und vorbehandelte Patienten. Da es sich bei beiden Patientenpopulationen um symptomatische Patienten mit hämolytischer PNH handelt, die eine klare Indikation zur Therapie mit einem Komplementinhibitor aufweisen, ist eine separate Zusatznutzenableitung nicht sinnvoll.

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, wird für die COMMODORE 2-Studie der präspezifizierte Datenschnitt für die primäre Wirksamkeitsanalyse vom 16. November 2022 herangezogen.

Für die COMMODORE 1 wird der auf Anforderung der FDA erfolgte Datenschnitt vom 31. Mai 2023 herangezogen, da dies der Datenschnitt ist, zu welchem alle Patienten die 24-wöchige Behandlungsphase abgeschlossen hatten.

#### **Ableitung des Zusatznutzens von Crovalimab im Vergleich zu Eculizumab**

Das Hauptziel der PNH-Behandlung ist die Kontrolle der Hämolyse und damit einhergehend eine Reduktion der PNH-Symptomatik sowie die Reduktion krankheitsbedingter Komplikationen.

Tabelle 4-65 Ausmaß des Zusatznutzens von Crovalimab für die patientenrelevanten Endpunkte der Mortalität, Morbidität und Lebensqualität

| Endpunkt/ Kategorie                          | COMMODORE 2<br>Crovalimab vs. Eculizumab<br>Effektschätzer<br>[95 %-KI]<br>p-Wert  | COMMODORE 1<br>Crovalimab vs. Eculizumab<br>Effektschätzer<br>[95 %-KI]<br>p-Wert  | Ausmaß des<br>Zusatznutzens |
|--|--|--|-----------------------------|
| <b>Mortalität</b>                            |  |  |                             |
| Gesamtüberleben                              | HR = 0,55<br>[0,03; 8,74]<br>p = 0,6649  | HR ≥ 999,99<br>[0,00 ; n. b.]<br>p = 0,3171  | Kein<br>Zusatznutzen        |
| <b>Morbidität</b>                            |  |  |                             |
| Transfusionsvermeidung                       | RR = 0,99<br>[0,83; 1,17]<br>p = 0,6655  | RR = 0,97<br>[0,87; 1,08]<br>p = 0,9230  | Kein<br>Zusatznutzen        |
| Durchbruchhämolyse                           | RR = 0,72<br>[0,34; 1,54]<br>p = 0,4358  | RR = 0,94<br>[0,30; 2,92]<br>p = 0,8757  | Kein<br>Zusatznutzen        |
| Schwere unerwünschte<br>vaskuläre Ereignisse | n. b.  | n. b.  | Kein<br>Zusatznutzen        |
| EQ-5D VAS                                    | RR = 0,94<br>[0,57; 1,56]<br>p = 0,8654  | RR = 1,36<br>[0,49; 3,74]<br>p = 0,5441  | Kein<br>Zusatznutzen        |
| <b>Lebensqualität</b>                        |  |  |                             |
| EORTC QLQ-C30<br>(Funktionsskalen)           | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rollenfunktion<br/>RR = 1,14<br/>[0,80; 1,61]<br/>p = 0,4207</li> <li>• Körperliche Funktion<br/>RR = 0,96<br/>[0,63; 1,45]<br/>p = 0,8371</li> <li>• Globaler Gesundheitsstatus/<br/>Lebensqualität<br/>RR = 1,11<br/>[0,82; 1,50]<br/>p = 0,5215</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rollenfunktion<br/>RR = 2,52<br/>[0,75; 8,54]<br/>p = 0,0944</li> <li>• Körperliche Funktion<br/>RR = 1,76<br/>[0,35; 9,00]<br/>p = 0,5087</li> <li>Globaler Gesundheitsstatus/<br/>Lebensqualität<br/>RR = 1,88<br/>[0,82; 4,33]<br/>p = 0,1156</li> </ul> | Kein<br>Zusatznutzen        |
| FACIT-Fatigue                                | RR = 1,31<br>[0,90; 1,92]<br>p = 0,2198  | n. b.  | Kein<br>Zusatznutzen        |
| <b>Supportive Analysen</b>                   |  |  |                             |
| TSQM-9                                       | <u>Woche 13:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wirksamkeit<br/>Hedges` g = -0,018<br/>[-0,022; 0,014]</li> </ul>  | <u>Woche 13:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wirksamkeit<br/>Hedges` g = 0,251<br/>[0,169; 0,332]</li> </ul>  | Nicht<br>zutreffend         |

|  |  |  |                  |
|--|--|--|------------------|
|  | <p>Anwendungsfreundlichkeit<br/>Hedges` g = 0,369<br/>[0,292; 0,446]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtzufriedenheit<br/>Hedges` g = -0,082<br/>[-0,099; 0,065]</li> </ul> <p><u>Woche 25:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wirksamkeit<br/>Hedges` g = 0,037<br/>[0,030; 0,045]</li> </ul> <p>Anwendungsfreundlichkeit<br/>Hedges` g = 0,515<br/>[0,411; 0,618]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtzufriedenheit<br/>Hedges` g = 0,041<br/>[0,033; 0,050]</li> </ul> | <p>Anwendungsfreundlichkeit<br/>Hedges` g = 1,346<br/>[0,909; 1,782]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtzufriedenheit<br/>Hedges` g = -0,135<br/>[-0,179; 0,091]</li> </ul> <p><u>Woche 25:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wirksamkeit<br/>Hedges` g = 0,211<br/>[0,140; 0,282]</li> </ul> <p>Anwendungsfreundlichkeit<br/>Hedges` g = 1,075<br/>[0,717; 1,434]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtzufriedenheit<br/>Hedges` g = 0,420<br/>[0,279; 0,561]</li> </ul> |                  |
| EORTC IL 40  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dysphagie<br/>RR = n. b.<br/>p = n. b.</li> </ul> <p>Schmerzen in der Brust<br/>RR = n. b.<br/>p = n. b.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abdominalschmerz<br/>RR = 0,50<br/>[0,20 ; 1,27]<br/>p = 0,1994</li> <li>• Dyspnoe<br/>RR = 0,60<br/>[0,20; 1,83]<br/>p = 0,4588</li> <li>• Kopfschmerzen<br/>RR = 1,45<br/>[0,56; 3,78]<br/>p = 0,3877</li> <li>• Erektile Dysfunktion<br/>RR = 0,13<br/>[0,01; 1,10]<br/>p = 0,1279</li> </ul>                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dysphagie<br/>RR = 2,49<br/>[0,28; 22,52]<br/>p = 0,3969</li> <li>• Schmerzen in der Brust<br/>RR = 0,89<br/>[0,06; 13,45]<br/>p = 0,9325</li> <li>• Abdominalschmerz<br/>RR = 0,84<br/>[0,23; 3,09]<br/>p = 0,8033</li> <li>• Dyspnoe<br/>RR = 1,40<br/>[0,46; 4,28]<br/>p = 0,5273</li> <li>• Kopfschmerzen<br/>RR = 0,80<br/>[0,33; 1,91]<br/>p = 0,4501</li> <li>• Erektile Dysfunktion<br/>RR = 1,18<br/>[0,38; 3,72]<br/>p = 0,5439</li> </ul>                          | Nicht zutreffend |
| <p>Abkürzungen: EORTC IL 40: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Item Library 40; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core, Quality of Life Questionnaire; EQ-5D VAS: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions, Visual Analogue Scale; FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; HR: Hazard ratio; KI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht berechenbar; RR: Relatives Risiko; TSQM-9: Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication – 9 items</p> |  |  |                  |



Tabelle 4-66: Ausmaß des Zusatznutzens von Crovalimab für Verträglichkeitsendpunkte

| Verträglichkeitsendpunkte   | COMMODORE 2<br>RR<br>[95 %-KI]           | COMMODORE 1<br>RR<br>[95 %-KI]           | Ausmaß des<br>Zusatznutzens |
|---|--|--|-----------------------------|
| <b>Generelle Verträglichkeit</b>  |  |  |                             |
| Patienten mit UE  | RR = 0,98<br>[0,84; 1,13]<br>p = 0,7474  | RR = 1,16<br>[0,89; 1,51]<br>p = 0,2789  | Kein Zusatznutzen           |
| Patienten mit UE Grad $\geq 3$  | RR = 0,72<br>[0,42; 1,25]<br>p = 0,2444  | RR = 7,64<br>[1,00; 58,46]<br>p = 0,0503 |                             |
| Patienten mit UE Grad 3   | RR = 0,63<br>[0,32; 1,23]<br>p = 0,1763  | RR = 6,68<br>[0,86; 52,02]<br>p = 0,0697 |                             |
| Patienten mit UE Grad 4   | RR = 1,02<br>[0,26; 3,96]<br>p = 0,9746  | n. b.                                    |                             |
| Patienten mit UE Grad 5   | RR = 1,02<br>[0,09; 11,08]<br>p = 0,9856 | -  |                             |
| Patienten mit SUE   | RR = 0,80<br>[0,36; 1,74]<br>p = 0,5672  | RR = 5,73<br>[0,72; 45,59]<br>p = 0,0991 |                             |
| Patienten mit<br>Behandlungsabbruch wegen<br>UE   | RR = 0,51<br>[0,03; 8,05]<br>p = 0,6332  | -  |                             |
| Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht berechenbar; RR: Relatives Risiko; UE: unerwünschtes Ereignis |  |  |                             |

## Mortalität

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

## Morbidität

Für die Domäne Morbidität werden verschiedene patientenrelevante Endpunkte herangezogen. Bei allen Morbiditätsendpunkten (Transfusionsvermeidung, BTH, MAVe, EQ-5D VAS) konnte gezeigt werden, dass Crovalimab gleichwertig zu einer Therapie mit Eculizumab ist. Für keinen der Endpunkte bestand ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

## Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Auch hinsichtlich der HRQoL, gemessen anhand der EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen und des FACIT-Fatigue, zeigt sich die Gleichwertigkeit von Crovalimab gegenüber Eculizumab.

## Supportive Analysen

Mit den C5-Inhibitoren Eculizumab und Ravulizumab, welche die etablierte primäre Standardtherapie der PNH in Deutschland darstellen, stehen wirksame Therapien zur Behandlung der PNH zur Verfügung, jedoch müssen diese in einem Abstand von zwei bzw. acht Wochen i.v. unter Aufsicht eines im Bereich der hämatologischen Erkrankungen erfahrenen Arztes erfolgen (4, 5). Für die i.v. Applikation müssen die Patienten daher in regelmäßigen Abständen Termine bei ihrem behandelnden Arzt wahrnehmen (4, 5) und teils weite Fahrtwege zu fachärztlichen Zentren in Kauf nehmen, die die Betroffenen in ihrer Flexibilität und freien Lebensgestaltung stark einschränken (6). Aufgrund der damit einhergehenden Behandlungslast, ist die Zufriedenheit der Patienten mit ihrer Therapie von zentraler Bedeutung.

Anhand des TSQM-9 Fragebogens wurde in den COMMODORE-Studien die Behandlungszufriedenheit der Patienten mit ihrer Therapie erhoben.

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

Im supportiv dargestellten EORTC IL 40 Fragebogen, in dem die vom Patienten selbst wahrgenommene Symptomatik anhand der Schwere der Symptome Dysphagie, Schmerzen in der Brust, Abdominalschmerz, Dyspnoe, Kopfschmerzen sowie erektile Dysfunktion erhoben wird, zeigt sich, dass Crovalimab und Eculizumab in allen der genannten Symptome vergleichbar sind.

## Verträglichkeit

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

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

### **Zusammenfassung**

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

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

Durch die von den Patienten selbst berichtete erhöhte Anwendungsfreundlichkeit bietet Crovalimab für PNH-Patienten unter allen zur Verfügung stehenden C5-Inhibitoren eine effektive und sichere Behandlungsalternative. Die s.c. Verabreichungsform ermöglicht den Patienten eine höhere Flexibilität und Freiheit im Alltag. Privat wie auch beruflich führen die Vorteile der s.c. Administration zu weniger Ausfallzeiten und der Chance, trotz einer chronischen Erkrankung, die eine dauerhafte Therapie erfordert, zu einem zunehmend autonomen Leben zurückzukehren (6–9). Damit ist Crovalimab eine relevante Therapieoption zur Behandlung von therapienaiven - wie auch vorbehandelten Patienten.

#### **4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht**

*Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-67: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

| Bezeichnung der Patientengruppen   | Ausmaß des Zusatznutzens |
|--|--------------------------|
| Erwachsene und pädiatrische Patienten ab 12 Jahren und einem Körpergewicht von $\geq 40$ kg mit PNH: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit Hämolyse und klinischen Symptomen als Hinweis auf eine hohe Krankheitsaktivität.</li> <li>• Patienten, die klinisch stabil sind, nachdem sie mindestens während der vergangenen 6 Monate mit einem C5-Inhibitor behandelt wurden.</li> </ul> | Kein Zusatznutzen        |
| C5: Komplementkomponente 5, kg: Kilogramm, PNH: paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie  |                          |

#### 4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

##### 4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

*Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.*

Nicht zutreffend.

##### 4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

*Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.*

Nicht zutreffend.

##### 4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

*Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.*

Nicht zutreffend.

#### 4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005<sup>17</sup>, Molenberghs 2010<sup>18</sup>). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006<sup>19</sup>) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006<sup>20</sup>) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

---

<sup>17</sup> Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

<sup>18</sup> Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205-236.

<sup>19</sup> Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

<sup>20</sup> Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

*Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.*

Nicht zutreffend.

#### 4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Dingli D, Matos JE, Lehrhaupt K, Krishnan S, Yeh M, Fishman J et al. The burden of illness in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria receiving treatment with the C5-inhibitors eculizumab or ravulizumab: results from a US patient survey. *Ann Hematol*; 101(2):251–63, 2022. doi: 10.1007/s00277-021-04715-5.
2. Dingli D, Rizio AA, Broderick L, LaGasse K, Carty MK, Burton E et al. Health-Related Quality of Life and Symptom-Specific Functional Impairment Among Patients Treated with Parenterally Administered Complement Inhibitors for Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *Blood*; 142(Supplement 1):5126, 2023. doi: 10.1182/blood-2023-182336.
3. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO). Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH): ICD-10: D59.5, Stand Juni 2023. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/paroxysmale-naechtliche-haemoglobinurie-pnh/@@guideline/html/index.html> [aufgerufen am: 11.12.2023].
4. ALEXION. Soliris 300mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. URL: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/010559> [aufgerufen am: 25.05.2023].
5. ALEXION. Fachinformation ULTOMIRIS. URL: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/022477> [aufgerufen am: 25.05.2023].
6. Overton PM, Shalet N, Somers F, Allen JA. Patient Preferences for Subcutaneous versus Intravenous Administration of Treatment for Chronic Immune System Disorders: A Systematic Review. *Patient Prefer Adherence*; 15:811–34, 2021. doi: 10.2147/PPA.S303279.
7. Ahmed HM, Abohamad S, Elfishawi M, Hegazy MT, Vijaykumar K. Subcutaneous formulation of belimumab in treatment of systemic lupus erythematosus: a critical review with focus on safety and satisfaction. *Patient Prefer Adherence*; 12:2475–9, 2018. doi: 10.2147/PPA.S147163.
8. O'Shaughnessy J, Sousa S, Cruz J, Fallowfield L, Auvinen P, Pulido C et al. Preference for the fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab for subcutaneous injection in patients with HER2-positive early breast cancer (PHranceSCa): A randomised, open-label phase II study. *Eur J Cancer*; 152:223–32, 2021. doi: 10.1016/j.ejca.2021.03.047.
9. Pivot X, Gligorov J, Müller V, Barrett-Lee P, Verma S, Knoop A et al. Preference for subcutaneous or intravenous administration of trastuzumab in patients with HER2-positive early breast cancer (PrefHer): an open-label randomised study. *Lancet Oncol*; 14(10):962–70, 2013. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70383-8.
10. Roche Pharma AG. Fachinformation Crovalimab: Stand: August 2024. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/024446/piasky-r> [aufgerufen am: 30.08.2024].

11. Wong SS-L, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc*; 94(4):451–5, 2006.
12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Ravulizumab - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Version 1.0. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3182/2019-08-01\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Ravulizumab\\_D-463.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3182/2019-08-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Ravulizumab_D-463.pdf) [aufgerufen am: 14.05.2024].
13. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfOWirkstoff: Pegcetacoplan, 2022.
14. Pazdur R. Endpoints for assessing drug activity in clinical trials. *The oncologist*; 13 Suppl 2:19–21, 2008. doi: 10.1634/theoncologist.13-S2-19.
15. Driscoll JJ, Rixe O. Overall survival: still the gold standard: why overall survival remains the definitive end point in cancer clinical trials. *Cancer journal*; 15(5):401–5, 2009. doi: 10.1097/PPO.0b013e3181bdc2e0.
16. Paul-Ehrlich-Institut. Hämovigilanzbericht des Paul-Ehrlich-Instituts 2021, 2021.
17. Müller MM, Geisen C, Zacharowski K, Tonn T, Seifried E. Transfusion of Packed Red Cells: Indications, Triggers and Adverse Events. *Dtsch Arztebl Int*; 112(29-30):507-17; quiz 518, 2015. doi: 10.3238/arztebl.2015.0507.
18. Gilliss BM, Looney MR, Gropper MA. Reducing noninfectious risks of blood transfusion. *Anesthesiology*; 115(3):635–49, 2011. doi: 10.1097/ALN.0b013e31822a22d9.
19. Röth A, Rottinghaus ST, Hill A, Bachman ES, Kim JS, Schrezenmeier H et al. Ravulizumab (ALXN1210) in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: results of 2 phase 1b/2 studies. *Blood Adv*; 2(17):2176–85, 2018. doi: 10.1182/bloodadvances.2018020644.
20. Lee JW, Jang JH, Kim JS, Yoon S-S, Lee J-H, Kim Y-K et al. Clinical signs and symptoms associated with increased risk for thrombosis in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria from a Korean Registry. *Int J Hematol*; 97(6):749–57, 2013. doi: 10.1007/s12185-013-1346-4.
21. Hill A, Kelly RJ, Kulasekararaj AG, Gandhi SA, Mitchell LD, Elebute M et al. Eculizumab in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH): A Report of All 153 Patients Treated in the UK. *Blood*; 120(21):3472, 2012. doi: 10.1182/blood.V120.21.3472.3472.
22. Hillmen P, Lewis SM, Bessler M, Luzzatto L, Dacie JV. Natural History of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *New England Journal of Medicine*; 333(19):1253–8, 1995. doi: 10.1056/NEJM199511093331904.
23. Hill A, Kelly RJ, Hillmen P. Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*; 121(25):4985-96; quiz 5105, 2013. doi: 10.1182/blood-2012-09-311381.



24. Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*; 124(18):2804–11, 2014. doi: 10.1182/blood-2014-02-522128.
25. Schrezenmeier H, Höchsmann B. The Management of Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria – Recent Advances in Diagnosis and Treatment, and New Hope for Patients. *European Oncology & Haematology*; 03(01):12, 2009. doi: 10.17925/EOH.2009.03.1.12.
26. Hill A, DeZern AE, Kinoshita T, Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Nat Rev Dis Primers*; 3:17028, 2017. doi: 10.1038/nrdp.2017.28.
27. Gurnari C, Awada H, Pagliuca S, Dima D, Ullah F, Kawashima N et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria-related thrombosis in the era of novel therapies: a 2043 patient/years analysis. *Blood*, 2024. doi: 10.1182/blood.2024023988.
28. Rabin R, Charro F de. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group; 2001.
29. Pickard AS, Ray S, Ganguli A, Cella D. Comparison of FACT- and EQ-5D-based utility scores in cancer; 2012.
30. Teckle P, McTaggart-Cowan H, Vander Hoek, K., Chia S, Melosky B et al. Mapping the FACT-G cancer-specific quality of life instrument to the EQ-5D and SF-6D. *Health Qual Life Outcomes* 2013.
31. Greiner W, Claes C, Busschbach JJV, Schulenburg J-MG von der. Validating the EQ-5D with time trade off for the German population; 2005.
32. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Ropoginterferon alfa-2b - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Version 1.1. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3316/2019-09-15\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Ropoginterferon-alfa-2b\\_D-475.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3316/2019-09-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Ropoginterferon-alfa-2b_D-475.pdf) [aufgerufen am: 14.05.2024].
33. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Dabrafenib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-393/2013-12-23\\_A13-35\\_Dabrafenib\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-393/2013-12-23_A13-35_Dabrafenib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf) [aufgerufen am: 14.05.2024].
34. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). A17-39 - Sarilumab - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Version 1.0. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2032/2017-08-15\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Sarilumab\\_D-299.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2032/2017-08-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Sarilumab_D-299.pdf) [aufgerufen am: 12.12.2023].
35. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV). Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung vom 28. Dezember 2010 (BGBl. I S. 2324), die zuletzt durch Artikel 13 des Gesetzes vom 9. August 2019 (BGBl. I S. 1202) geändert worden ist: Zuletzt geändert durch Art. 13 G v. 9.8.2019 I 1202. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/BJNR232400010.html> [aufgerufen am: 14.04.2022].
36. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschuss: in der Fassung vom 18. Dezember 2008, veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009, in Kraft getreten am 1. April 2009; zuletzt geändert durch den Beschluss vom 19. Oktober 2023, veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 19.02.2024 B6 in Kraft getreten am 20. Februar 2024; 2024.

37. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden - Version 6.1 vom 24.01.2022; 2022.
38. Teckle P, Peacock S, McTaggart-Cowan H, van der Hoek K, Chia S, Melosky B et al. The ability of cancer-specific and generic preference-based instruments to discriminate across clinical and self-reported measures of cancer severities. *Health Qual Life Outcomes*; 9(1):106, 2011. doi: 10.1186/1477-7525-9-106.
39. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL), Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Alectinib (neues Anwendungsgebiet: Erstlinienbehandlung nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom): Stand: 21. Juni 2018; 21.6.2018.
40. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Entrectinib (ROS1-positives, fortgeschrittenes nicht kleinzelliges Lungenkarzinom): Stand: 18.02.2021; 18.2.2021.
41. Fayers P, Bottomley A. Quality of life research within the EORTC—the EORTC QLQ-C30. *European Journal of Cancer*; 38:125–33, 2002. doi: 10.1016/S0959-8049(01)00448-8.
42. Weitz I, Meyers G, Lamy T, Cahn J-Y, Uranga MT, García Vela JA et al. Cross-sectional validation study of patient-reported outcomes in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Intern Med J*; 43(3):298–307, 2013. doi: 10.1111/j.1445-5994.2012.02924.x.
43. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol*; 16(1):139–44, 1998. doi: 10.1200/JCO.1998.16.1.139.
44. Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes*; 5:70, 2007. doi: 10.1186/1477-7525-5-70.
45. Schrezenmeier H, Muus P, Socié G, Szer J, Urbano-Ispizua A, Maciejewski JP et al. Baseline characteristics and disease burden in patients in the International Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Registry. *Haematologica*; 99(5):922–9, 2014. doi: 10.3324/haematol.2013.093161.
46. Butt Z, Rao AV, Lai J-S, Abernethy AP, Rosenbloom SK, Cella D. Age-associated differences in fatigue among patients with cancer. *J Pain Symptom Manage*; 40(2):217–23, 2010. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2009.12.016.
47. Cella D, Lai J-S, Chang C-H, Peterman A, Slavin M. Fatigue in cancer patients compared with fatigue in the general United States population. *Cancer*; 94(2):528–38, 2002. doi: 10.1002/cncr.10245.
48. Montan I, Löwe B, Cella D, Mehnert A, Hinz A. General Population Norms for the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT)-Fatigue Scale. *Value Health*; 21(11):1313–21, 2018. doi: 10.1016/j.jval.2018.03.013.

49. Cella D, Eton DT, Lai J-S, Peterman AH, Merkel DE. Combining anchor and distribution-based methods to derive minimal clinically important differences on the Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) anemia and fatigue scales. *J Pain Symptom Manage*; 24(6):547–61, 2002. doi: 10.1016/s0885-3924(02)00529-8.
50. Piper BF, Cella D. Cancer-related fatigue: definitions and clinical subtypes. *J Natl Compr Canc Netw*; 8(8):958–66, 2010. doi: 10.6004/jnccn.2010.0070.
51. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden - Version 7.0 vom 19.09.2023; 2023.
52. Acaster S, Dickerhoof R, DeBusk K, Bernard K, Strauss W, Allen LF. Qualitative and quantitative validation of the FACIT-fatigue scale in iron deficiency anemia. *Health Qual Life Outcomes*; 13:60, 2015. doi: 10.1186/s12955-015-0257-x.
53. Tinsley A, Macklin EA, Korzenik JR, Sands BE. Validation of the functional assessment of chronic illness therapy-fatigue (FACIT-F) in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*; 34(11-12):1328–36, 2011. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04871.x.
54. Webster K, Cella D, Yost K. The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) Measurement System: properties, applications, and interpretation. *Health Qual Life Outcomes*; 1:79, 2003. doi: 10.1186/1477-7525-1-79.
55. Yellen SB, Cella DF, Webster K, Blendowski C, Kaplan E. Measuring fatigue and other anemia-related symptoms with the Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) measurement system. *J Pain Symptom Manage*; 13(2):63–74, 1997. doi: 10.1016/s0885-3924(96)00274-6.
56. Lee JW, Sicre de Fontbrune F, Wong Lee Lee L, Pessoa V, Gualandro S, Füreder W et al. Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in adult patients with PNH naive to complement inhibitors: the 301 study. *Blood*; 133(6):530–9, 2019. doi: 10.1182/blood-2018-09-876136.
57. Hillmen P, Young NS, Schubert J, Brodsky RA, Socié G, Muus P et al. The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med*; 355(12):1233–43, 2006. doi: 10.1056/NEJMoa061648.
58. Brodsky RA, Young NS, Antonioli E, Risitano AM, Schrezenmeier H, Schubert J et al. Multicenter phase 3 study of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*; 111(4):1840–7, 2008. doi: 10.1182/blood-2007-06-094136.
59. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ravulizumab. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6320/2020-02-06\\_AM-RL-XII\\_Ravulizumab\\_D-463\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6320/2020-02-06_AM-RL-XII_Ravulizumab_D-463_TrG.pdf) [aufgerufen am: 14.05.2024].
60. Bharmal M, Payne K, Atkinson MJ, Desrosiers M-P, Morisky DE, Gemmen E. Validation of an abbreviated Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM-9) among patients on antihypertensive medications. *Health Qual Life Outcomes*; 7:36, 2009. doi: 10.1186/1477-7525-7-36.

61. Stoner KL, Harder H, Fallowfield LJ, Jenkins VA. Intravenous versus Subcutaneous Drug Administration. Which Do Patients Prefer? A Systematic Review. *Patient*, 2014. doi: 10.1007/s40271-014-0075-y.
62. qol.eortc.org. Piccinin C, Kulis D, Bottomley A, Bjordal K, Coens C, Darlington A-S et al. EORTC Quality of Life Group Item Library User Guidelines (2022). URL: <https://qol.eortc.org/manual/eortc-item-library-user-guidelines/> [aufgerufen am: 08.04.2024].
63. F. Hoffmann-La Roche Ltd. Primary CSR - Study BO42162: A Phase III, Randomized, Open-Label, Active-Controlled, Multicenter Study Evaluating The Efficacy And Safety Of Crovalimab Versus Eculizumab In Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) Not Previously Treated With Complement Inhibitors: Report No. 1109893. April, 2023; 2023.
64. European Medicines Agency. E 9 Statistical Principles for Clinical Trials: Note for Guidance on statistical principles for clinical trials (CPMP/ICH/363/96). URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-9-statistical-principles-clinical-trials-step-5\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-9-statistical-principles-clinical-trials-step-5_en.pdf) [aufgerufen am: 10.04.2024].
65. clinicaltrials.gov. ClinicalTrials.gov. A Study Evaluating the Efficacy, Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Crovalimab in Participants With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) Not Previously Treated With Complement Inhibition (COMMODORE 3). URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04654468> [aufgerufen am: 22.07.2024].
66. clinicaltrials.gov. ClinicalTrials.gov. Study to Assess Safety, Efficacy, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Crovalimab in Healthy Volunteers and Participants With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (COMPOSER). URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03157635?a=16#more-information> [aufgerufen am: 22.07.2024].
67. www.clinicaltrials.gov. ClinicalTrials.gov. 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. URL: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04434092> [aufgerufen am: 05.04.2024].
68. www.clinicaltrialsregister.eu. EU clinicaltrials register. 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. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-004931-21#tabs-1> [aufgerufen am: 05.04.2024].
69. classic.clinicaltrials.gov. ClinicalTrials.gov. A Study Evaluating The Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy Of Crovalimab Versus Eculizumab In Participants With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) Currently Treated With Complement Inhibitors - Full Text View - ClinicalTrials.gov. URL: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04432584> [aufgerufen am: 05.04.2024].

70. [www.clinicaltrialsregister.eu](https://www.clinicaltrialsregister.eu). EU clinicaltrials register. 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. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-000597-26> [aufgerufen am: 05.04.2024].
71. Panse J, Cermak J, Kyselova O, Gotoh A, Sahin F, Schrezenmeier H et al. Patient-Reported Outcomes (PROs) in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) Treated with Crovalimab and Eculizumab: Results from the Phase III Randomized COMMODORE 2 and COMMODORE 1 Trials. *Blood*; 142(Supplement 1):4090, 2023. doi: 10.1182/blood-2023-177584.
72. Kulasekararaj A, Fernandez FAG, Scheinberg P, Straetmans N, Ueda Y, Gentile B et al. Patient Preferences and Treatment Satisfaction in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) Treated with Crovalimab and Approved C5 Inhibitors in the Phase III Randomized COMMODORE 1 and COMMODORE 2 Trials. *Blood*; 142(Supplement 1):5628, 2023. doi: 10.1182/blood-2023-178610.
73. Röth A, He G, Tong H, Lin Z, Wang X, Chai-Adisaksopha C 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. doi: 10.1002/ajh.27412.
74. F. Hoffmann-La Roche Ltd. Primary CSR - Study BO42161: A Phase III, Randomized, Open-Label, Active-Controlled, Multicenter Study Evaluating the Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Efficacy of Crovalimab versus Eculizumab in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) Currently Treated with Complement Inhibitors: Report No. 1109894. April, 2023; 2023.
75. Scheinberg P, Clé DV, Kim JS, Nur E, Yenerel MN, Barcellini W et al. Phase 3 randomized COMMODORE 1 trial: Crovalimab versus eculizumab in complement inhibitor-experienced patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Am J Hematol*, 2024. doi: 10.1002/ajh.27413.
76. Röth A, Alashkar F, Panse J, Sockel K, Haferlach T, Hubel K et al. V577 - Ausgangscharakteristika von Patienten mit Paroxysmaler Nächtlicher Hämoglobinurie (PNH): Daten aus dem Deutschen PNH-Register einschließlich Eculizumab, Ravulizumab und unbehandelten Patienten; 45 Suppl 2:174–5, 2022. doi: 10.1159/000526456.
77. European Medicines Agency. European public assessment report Piasky: 27. June 2024. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/piasky-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/piasky-epar-public-assessment-report_en.pdf) [aufgerufen am: 05.09.2024].
78. Varni JW, Seid M, Kurtin PS. PedsQL 4.0: reliability and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory version 4.0 generic core scales in healthy and patient populations. *Med Care*; 39(8):800–12, 2001. doi: 10.1097/00005650-200108000-00006.

79. Varni JW, Limbers CA, Burwinkle TM. How young can children reliably and validly self-report their health-related quality of life?: an analysis of 8,591 children across age subgroups with the PedsQL 4.0 Generic Core Scales. *Health Qual Life Outcomes*; 5:1, 2007. doi: 10.1186/1477-7525-5-1.
80. www.facit.org. FACIT Group. FACIT-Fatigue. URL: <https://www.facit.org/measures/facit-fatigue> [aufgerufen am: 12.02.2024].
81. Cella D, Johansson P, Ueda Y, Tomazos I, Gustovic P, Wang A et al. Clinically important change for the FACIT-Fatigue scale in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a derivation from international PNH registry patient data. *J Patient Rep Outcomes*; 7(1):63, 2023. doi: 10.1186/s41687-023-00609-4.
82. Varni JW, Burwinkle TM, Katz ER, Meeske K, Dickinson P. The PedsQL in pediatric cancer: reliability and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory Generic Core Scales, Multidimensional Fatigue Scale, and Cancer Module. *Cancer*; 94(7):2090–106, 2002. doi: 10.1002/cncr.10428.
83. Varni JW, Burwinkle TM, Szer IS. The PedsQL Multidimensional Fatigue Scale in pediatric rheumatology: reliability and validity. *J Rheumatol*; 31(12):2494–500, 2004.
84. Varni JW, Limbers CA, Bryant WP, Wilson DP. The PedsQL Multidimensional Fatigue Scale in type 1 diabetes: feasibility, reliability, and validity. *Pediatr Diabetes*; 10(5):321–8, 2009. doi: 10.1111/j.1399-5448.2008.00482.x.
85. Varni JW, Beaujean AA, Limbers CA. Factorial invariance of pediatric patient self-reported fatigue across age and gender: a multigroup confirmatory factor analysis approach utilizing the PedsQL™ Multidimensional Fatigue Scale. *Qual Life Res*; 22(9):2581–94, 2013. doi: 10.1007/s11136-013-0370-4.
86. Panepinto JA, Torres S, Bendo CB, McCavit TL, Dinu B, Sherman-Bien S et al. PedsQL™ Multidimensional Fatigue Scale in sickle cell disease: feasibility, reliability, and validity. *Pediatr Blood Cancer*; 61(1):171–7, 2014. doi: 10.1002/pbc.24776.
87. Kulis D, Bottomley A, Whittaker C, van de Poll-Franse LV, Darlington A, Holzner B et al. The Use of The Eortc Item Library To Supplement Eortc Quality of Life Instruments. *Value in Health*; 20(9):A775, 2017. doi: 10.1016/j.jval.2017.08.2236.
88. www.orpha.net. Orphanet. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: ICD-10: D59.5. URL: <https://www.orpha.net/en/disease/detail/447?name=Paroxysmal%20nocturnal%20hemoglobinuria&mode=name> [aufgerufen am: 23.07.2024].
89. Röth A, Dührsen U. Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie: Pathogenese, Diagnostik und Behandlung. *Deutsches Ärzteblatt*; 104(4):A 192–7, 2007.
90. Cançado RD, Da Araújo AS, Sandes AF, Arrais C, Lobo CLdC, Figueiredo MS et al. Consensus statement for diagnosis and treatment of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Hematol Transfus Cell Ther*; 43(3):341–8, 2021. doi: 10.1016/j.htct.2020.06.006.
91. Socié G, Schrezenmeier H, Muus P, Lisukov I, Röth A, Kulasekararaj A et al. Changing prognosis in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria disease subcategories: an analysis of

- the International PNH Registry. Intern Med J; 46(9):1044–53, 2016. doi: 10.1111/imj.13160.
92. F. Hoffmann-La Roche Ltd. STATISTICAL ANALYSIS PLAN - 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: Version 3; 2022.
  93. F. Hoffmann-La Roche Ltd. PROTOCOL - 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: Version 7; 2023.
  94. F. Hoffmann-La Roche Ltd. PROTOCOL - 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: Version 7; 2023.
  95. F. Hoffmann-La Roche Ltd. STATISTICAL ANALYSIS PLAN - 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: Version 3; 2023.
  96. Cella D, Johansson P, Ueda Y, Tomazos I, Gustovic P, Wang A et al. Clinically Important Difference for the FACIT-Fatigue Scale in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: A Derivation from International PNH Registry Patient Data. Blood; 138(Supplement 1):1952, 2021. doi: 10.1182/blood-2021-153127.

**Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche**

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

|                        |  |                 |
|------------------------|--|-----------------|
| <b>Datenbankname</b>   | EMBASE   |                 |
| <b>Suchoberfläche</b>  | Ovid   |                 |
| <b>Datum der Suche</b> | 07.11.2016   |                 |
| <b>Zeitsegment</b>     | 1974 to 2016 November 04   |                 |
| <b>Suchfilter</b>      | Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle <sup>21</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity |                 |
| <b>#</b>               | <b>Suchbegriffe</b>  | <b>Ergebnis</b> |
| 1                      | Diabetes Mellitus/   | 552986          |
| 2                      | Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/   | 195234          |
| 3                      | (diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.  | 714228          |
| 4                      | or/1-3   | 847068          |
| 5                      | linagliptin*.mp.   | 1562            |
| 6                      | (random* or double-blind*).tw.   | 1193849         |
| 7                      | placebo*.mp.   | 388057          |
| 8                      | or/6-7   | 1382838         |
| 9                      | and/4,5,8  | 633             |

<sup>21</sup> Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.



**Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

|  |   |                 |
|--|---|-----------------|
| <b>Datenbankname</b>   | MEDLINE   |                 |
| <b>Suchoberfläche</b>  | ProQuest® Dialog®   |                 |
| <b>Datum der Suche</b>   | 01.07.2024  |                 |
| <b>Zeitsegment</b>   | keine Einschränkungen   |                 |
| <b>Suchfilter</b>  | Die Suche wurde in Anlehnung an den Filter „Cochrane Highly sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2008 Revision)“ <sup>22</sup> aufgebaut. [Quelle <sup>22</sup> ]<br>Die Syntax von PubMed wurde entsprechend auf ProQuest übertragen.<br>Medizinische Synonyme wurden eingeschlossen.  |                 |
| <b>#</b>   | <b>Suchbegriffe</b>   | <b>Ergebnis</b> |
| 1  | CROVALIMAB  | 20              |
| 2  | RO7112689   | 2               |
| 3  | SKY59   | 6               |
| 4  | #1 OR #2 OR #3  | 25              |
| 5  | ti,ab,su(PNH) or ti,ab,su(paroxysmal near/2 h*moglobin*)  | 5 279           |
| 6  | #4 AND #5   | 18              |
| 7  | DTYPE(randomized controlled trial) or ti,ab,su(randomized) or ti,ab,su(placebo)   | 1 203 051       |
| 8  | #6 AND #7   | 2°              |
| ° Duplikate werden aus der Suche und aus der Anzahl der Ergebnisse entfernt. |   |                 |
| <b>Datenbankname</b>   | EMBASE  |                 |
| <b>Suchoberfläche</b>  | ProQuest® Dialog®   |                 |
| <b>Datum der Suche</b>   | 01.07.2024  |                 |
| <b>Zeitsegment</b>   | keine Einschränkungen   |                 |
| <b>Suchfilter</b>  | Filter für randomisierte kontrollierte Studien angelehnt an Wong 2006 [Quelle <sup>23</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity, Syntax wurde von <a href="http://osh.cochrane.org/embase">http://osh.cochrane.org/embase</a> übernommen (best optimization of sensitivity and specificity)<br>Medizinische Synonyme wurden eingeschlossen. Duplikate wurden ausgeschlossen. |                 |
| <b>#</b>   | <b>Suchbegriffe</b>   | <b>Ergebnis</b> |
| 1  | Crovalimab  | 129             |

<sup>22</sup> Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S, Littlewood A, Marshall C, Metzendorf M-I, Noel-Storr A, Rader T, Shokrane F, Thomas J, Wieland LS. Technical Supplement to Chapter 4: Searching for and selecting studies. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston MS, Li T, Page MJ, Welch VA (eds). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 6.2 (updated February 2021). Cochrane, 2021. Available from: [www.training.cochrane.org/handbook](http://www.training.cochrane.org/handbook).

<sup>23</sup> Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455.

|   |   |           |
|---|---|-----------|
| 2   | RO7112689   | 9         |
| 3   | SKY59   | 12        |
| 4   | #1 OR #2 OR #3  | 132       |
| 5   | ti,ab,su(PNH) or ti,ab,su(paroxysmal near/2 h*moglobin*)      | 9 366     |
| 6   | #4 AND #5   | 94        |
| 7   | ti,ab(random*) or ti,ab,su(placebo) or ti,ab("double-blind*") | 2 390 034 |
| 8   | #6 AND #7   | 25°       |
| ° Duplikate werden aus der Suche und aus der Anzahl der Ergebnisse entfernt |   |           |

|                        |  |                 |
|------------------------|--|-----------------|
| <b>Datenbankname</b>   | Cochrane Central Register of Controlled Trials   |                 |
| <b>Suchoberfläche</b>  | The Cochrane Library:<br><a href="http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/advanced">http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/advanced</a> |                 |
| <b>Datum der Suche</b> | 01.07.2024   |                 |
| <b>Zeitsegment</b>     | Keine Einschränkungen  |                 |
| <b>Suchfilter</b>      | Keine Suchfilter verwendet   |                 |
| <b>#</b>               | <b>Suchbegriffe</b>  | <b>Ergebnis</b> |
| 1                      | Crovalimab   | 41              |
| 2                      | ("RO7112689" OR "RO 7112689" OR " RO-7112689")   | 10              |
| 3                      | ("SKY59" OR "SKY 59" OR SKY-59)  | 6               |
| 4                      | #1 OR #2 OR #3   | 44              |
| 5                      | PNH OR (paroxysmal near/2 h*moglobin*)   | 435             |
| 6                      | MeSH descriptor: [Hemoglobinuria, Paroxysmal] explode all trees  | 93              |
| 7                      | #5 OR #6   | 435             |
| 8                      | #4 AND #7  | 32              |
| 9                      | #8 in Trials   | 32              |

**Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken**

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

|  |   |
|--|---|
| <b>Studienregister/<br/>Studienergebnisdatenbank</b> | International Clinical Trials Registry Platform Search Portal                   |
| <b>Internetadresse</b>                               | <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> |
| <b>Datum der Suche</b>                               | 07.11.2016  |
| <b>Eingabeoberfläche</b>                             | Standard Search   |
| <b>Suchstrategie</b>                                 | linagliptin OR BI 1356  |
| <b>Treffer</b>                                       | 169   |

**Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

|  |   |
|--|---|
| <b>Studienregister/<br/>Studienergebnisdatenbank</b> | Clinical Trials Gov   |
| <b>Internetadresse</b>                               | <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/home">https://clinicaltrials.gov/ct2/home</a>   |
| <b>Datum der Suche</b>                               | 01.07.2024  |
| <b>Eingabeoberfläche</b>                             | Basic Search in "Other terms"   |
| <b>Suchstrategie</b>                                 | (Crovalimab OR SKY59 OR RO7112689)  |
| <b>Treffer</b>                                       | 9   |
| <b>Studienregister/<br/>Studienergebnisdatenbank</b> | EU Clinical Trial Register  |
| <b>Internetadresse</b>                               | <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search</a> |
| <b>Datum der Suche</b>                               | 01.07.2024  |
| <b>Eingabeoberfläche</b>                             | Standard Search   |
| <b>Suchstrategie</b>                                 | (Crovalimab OR SKY59 OR RO7112689)  |
| <b>Treffer</b>                                       | 8   |

|  |   |
|--|---|
| <b>Studienregister/<br/>Studienergebnisdatenbank</b> | International Clinical Trials Registry Platform Search Portal           |
| <b>Internetadresse</b>                               | <a href="https://trialsearch.who.int/">https://trialsearch.who.int/</a> |
| <b>Datum der Suche</b>                               | 01.07.2024  |
| <b>Eingabeoberfläche</b>                             | Standard Search   |
| <b>Suchstrategie</b>                                 | (Crovalimab OR SKY59 OR RO7112689)                                      |
| <b>Treffer</b>                                       | 80 Ergebnisse für 24 Trials   |

**Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

### Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

#### Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| # | Publikationen  | Ausschlussgrund      |
|---|--|----------------------|
| 1 | Kulasekararaj, Austin; He, Guangsheng; Munir, Talha; Pu, Jeffrey; Risitano, Antonio; Röth, Alexander; Sima, Camelia S.; Appius, Anita; Sostelly, Alexandre; Sreckovic, Sasha; Vignal, Charlotte; Nishimura, Jun-Ichi (2020): Trial in Progress: The Phase III, Randomized, Open-Label, Multicenter COMMODORE 2 Study Evaluating the Efficacy and Safety of Crovalimab Versus Eculizumab in Adult and Adolescent Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Not Previously Treated with Complement Inhibitors. In: Blood, 2020, 136, S. 34 | A6 - Publikationstyp |
| 2 | Kulasekararaj, Austin G.; Risitano, Antonio; Roeth, Alexander; He, Guangsheng; Pu, Jeffrey; Wright, Lilyan; Appius, Anita; Sostelly, Alexandre; Sreckovic, Sasha; Stanzel, Sven F.; Munir, Talha; Nishimura, Jun-Ichi (2021): Two currently recruiting randomized phase iii trials: Commodore 1 and 2 evaluating crovalimab vs eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria with or without current anti-complement therapy. In: Blood, 2021, 138(SUPPL 1), S. 4313   | A6 - Publikationstyp |
| 3 | Risitano, Antonio; Röth, Alexander; Kulasekararaj, Austin; Pu, Jeffrey; Nishimura, Jun-Ichi; Wright, Lilyan; Appius, Anita; Sostelly, Alexandre; Sreckovic, Sasha; Vignal, Charlotte; Munir, Talha (2020): Trial in Progress: The Phase III, Randomized, Open-Label, Multicenter COMMODORE 1 Study Evaluating the Efficacy and Safety of Crovalimab Versus Eculizumab in Adult and Adolescent Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Currently Treated with Complement Inhibitors. In: Blood, 2020, 136, S. 43–44                     | A6 - Publikationstyp |

|   |   |                      |
|---|---|----------------------|
| 4 | Roeth, A.; Fu, R.; He, G.; Alzahrani, H. A.; Chou, S-C; Hicheri, Y.; Kazmierczak, M.; Lacorte, Recova V.; Uchiyama, M.; Vladareanu, am; et, al. (2023): Safety of Crovalimab Versus Eculizumab in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH): pooled Results from the Phase III COMMODORE 1, COMMODORE 2, and COMMODORE 3 Studies. In: Blood, 2023, 142, S. 575  | A6 - Publikationstyp |
| 5 | Roth, A.; He, G.; Brodsky, A.; Chai-Adisaksopha, C.; Dumagay, T.; Demichelis, Gomez R.; Hoglund, M.; Kelly, R. J.; Lee, J-H; Nishimura, J-I; et, al. (2023): The phase III, randomized, multicenter commodore 2 trial: results from the study of crovalimab vs eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) patients naive to complement inhibitors. In: Oncology research and treatment, 2023, 46, S. 294–295 | A6 - Publikationstyp |
| 6 | Roth, A.; Scheinberg, P.; Villa, Cle D.; Edwards, J.; Gaii, V.; Hus, M.; Kim, J. S.; Barrenetxea, Lekue C.; Nagy, Z.; Nur, E.; et, al. (2023): The phase III randomized, multicenter commodore 1 trial: comparison of crovalimab vs eculizumab in complement inhibitor-experienced patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH). In: Oncology research and treatment, 2023, 46, S. 200–201                     | A6 - Publikationstyp |
| 7 | Soldati, R.; Sreckovic, S.; Brocchieri, C.; Leon, P.; Balachandran, N.; Uguen, M.; Buatois, S. (2024): WCN24-828 PHASE 3 COMMODORE TRIALS OF CROVALIMAB IN PAROXYSMAL NOCTURNAL HEMOGLOBINURIA (PNH): IMPACT ON KIDNEY FUNCTION. In: Kidney international reports, 2024, 9(4), S. S527  | A6 - Publikationstyp |
| 8 | Sreckovic, S.; Brocchieri, C.; Leon, P. G.; Balachandran, N.; Uguen, M.; Buatois, S. (2023): Phase 3 COMMODORE Trials of Crovalimab in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH): impact on Kidney Function. In: Journal of the American Society of Nephrology: JASN, 2023, 34, S. 800  | A6 - Publikationstyp |

**Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

#### Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträge auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

#### Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| # | Studiennummer | Quelle  | Ausschlussgrund          |
|---|---------------|---|--------------------------|
| 1 | NCT05494619   | A Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Crovalimab in Participants With Guillain-Barré Syndrome (GBS) [Zugriffsdatum: 01.07.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05494619">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05494619</a>   | A1 - Patientenpopulation |
| 2 | NCT03157635   | Study to Assess Safety, Efficacy, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Crovalimab in Healthy Volunteers and Participants With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria [Zugriffsdatum: 01.07.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03157635">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03157635</a>  | A5 - Studientyp          |
| 3 | NCT04654468   | A Study Evaluating the Efficacy, Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Crovalimab in Participants With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) Not Previously Treated With Complement Inhibition [Zugriffsdatum: 01.07.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04654468">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04654468</a> | A5 - Studientyp          |
| 4 | NCT04861259   | A Study Evaluating the Efficacy, Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Crovalimab in Adult and Adolescent Participants With Atypical Hemolytic Uremic Syndrome (aHUS) [Zugriffsdatum: 01.07.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04861259">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04861259</a>                              | A1 - Patientenpopulation |

|    |                |   |                                 |
|----|----------------|---|---------------------------------|
| 5  | NCT04958265    | A Study Evaluating the Efficacy, Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Crovalimab in Pediatric Participants With Atypical Hemolytic Uremic Syndrome (aHUS) [Zugriffsdatum: 01.07.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04958265">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04958265</a>   | A1 -<br>Patientenpopul<br>ation |
| 6  | NCT05075824    | A Study Evaluating the Efficacy, Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Crovalimab as Adjunct Treatment in Prevention of Vaso-Occlusive Episodes (VOE) in Sickle Cell Disease (SCD) [Zugriffsdatum: 01.07.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05075824">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05075824</a>  | A1 -<br>Patientenpopul<br>ation |
| 7  | NCT04912869    | A Study Evaluating the Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Efficacy of Crovalimab for the Management of Acute Uncomplicated Vaso-Occlusive Episodes (VOE) in Participants With Sickle Cell Disease (SCD) [Zugriffsdatum: 01.07.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04912869">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04912869</a>   | A1 -<br>Patientenpopul<br>ation |
| 8  | NCT04958265    | Clinical trial study for atypical hemolytic uremic syndrome in childrens aged more than 28 days to less than 18 years [Zugriffsdatum: 01.07.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=71557">http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=71557</a>   | A1 -<br>Patientenpopul<br>ation |
| 9  | 2020-004839-25 | A Study to Evaluate Efficacy, Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Crovalimab as Adjunct Treatment in Prevention of Vaso-Occlusive Episodes (VOE) in Sickle Cell Disease [Zugriffsdatum: 01.07.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004839-25">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004839-25</a> | A1 -<br>Patientenpopul<br>ation |
| 10 | ISRCTN12809537 | Phase I study to evaluate the safety of crovalimab, the effects of crovalimab on the body, and the processing of crovalimab in participants with lupus nephritis [Zugriffsdatum: 01.07.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://www.isrctn.com/ISRCTN12809537">https://www.isrctn.com/ISRCTN12809537</a>  | A1 -<br>Patientenpopul<br>ation |



|    |                    |  |                                 |
|----|--------------------|--|---------------------------------|
| 11 | NCT<br>TREATME     | A RANDOMIZED DOUBLE-BLIND PHASE IIA STUDY EVALUATING THE EFFICACY, SAFETY, PHARMACOKINETICS, AND PHARMACODYNAMICS OF CROVALIMAB AS ADJUNCT TREATMENT IN PREVENTION OF VASO-OCCLUSIVE EPISODES (VOE) IN SICKLE CELL DISEASE (SCD) [Zugriffsdatum: 01.07.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://lbctr.moph.gov.lb/Trials/Details/5539">https://lbctr.moph.gov.lb/Trials/Details/5539</a>   | A1 -<br>Patientenpopul<br>ation |
| 12 | 2016-002128-<br>10 | A Study to Assess Safety, Effectiveness, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of RO7112689 in Healthy Volunteers and Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria [Zugriffsdatum: 01.07.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002128-10">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002128-10</a>         | A5 -<br>Studientyp              |
| 13 | ISRCTN1451<br>4128 | A study to evaluate the efficacy, safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of crovalimab as an adjunct treatment in the prevention of vaso-occlusive episodes in sickle cell disease [Zugriffsdatum: 01.07.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://www.isrctn.com/ISRCTN14514128">https://www.isrctn.com/ISRCTN14514128</a>   | A1 -<br>Patientenpopul<br>ation |
| 14 | en/trial/43007     | An adaptive Phase I/II study to assess safety, efficacy, pharmacokinetics and pharmacodynamics of RO7112689 in healthy volunteers and patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) [Zugriffsdatum: 01.07.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://onderzoekmetmensen.nl/en/trial/43007">https://onderzoekmetmensen.nl/en/trial/43007</a>  | A5 -<br>Studientyp              |
| 15 | blico/1955/en/     | A PHASE III, MULTICENTER, SINGLE-ARM STUDY EVALUATING THE EFFICACY, SAFETY, PHARMACOKINETICS, AND PHARMACODYNAMICS OF CROVALIMAB IN ADULT AND ADOLESCENT PATIENTS WITH ATYPICAL HEMOLYTIC UREMIC SYNDROME (aHUS) [Zugriffsdatum: 01.07.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://repec.ins.gob.pe/maestro/ajax/exportar-ficha-datos-publico/1955/en/">https://repec.ins.gob.pe/maestro/ajax/exportar-ficha-datos-publico/1955/en/</a> | A1 -<br>Patientenpopul<br>ation |

|    |                |  |                             |
|----|----------------|--|-----------------------------|
| 16 | 2020-004840-27 | A Study Evaluating the Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Efficacy of Crovalimab for the Management of Acute Uncomplicated Vaso-Occlusive Episodes in Patients with Sickle Cell Disease [Zugriffsdatum: 01.07.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004840-27">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004840-27</a> | A1 -<br>Patientenpopulation |
| 17 | NCT04861259    | A Study Evaluating the Efficacy, Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Crovalimab in Adult and Adolescent Participants With Atypical Hemolytic Uremic Syndrome (aHUS) [Zugriffsdatum: 01.07.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04861259">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04861259</a>   | A1 -<br>Patientenpopulation |
| 18 | NCT04654468    | A Study Evaluating the Efficacy, Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Crovalimab in Participants With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) Not Previously Treated With Complement Inhibition [Zugriffsdatum: 01.07.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04654468">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04654468</a>  | A5 -<br>Studientyp          |
| 19 | NCT04958265    | A Study Evaluating the Efficacy, Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Crovalimab in Pediatric Participants With Atypical Hemolytic Uremic Syndrome (aHUS) [Zugriffsdatum: 01.07.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04958265">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04958265</a>  | A1 -<br>Patientenpopulation |
| 20 | NCT03157635    | Study to Assess Safety, Efficacy, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Crovalimab in Healthy Volunteers and Participants With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria [Zugriffsdatum: 01.07.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03157635">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03157635</a>   | A5 -<br>Studientyp          |
| 21 | NCT05494619    | A Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Crovalimab in Participants with Guillain-Barre Syndrome [Zugriffsdatum: 01.07.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2061220061">https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2061220061</a>  | A1 -<br>Patientenpopulation |

|    |                |   |                                 |
|----|----------------|---|---------------------------------|
| 22 | ?TrialID=25724 | A Study Evaluating the Efficacy, Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Crovalimab as Adjunct Treatment in Prevention of Vaso-Occlusive Episodes (VOE) in Sickle Cell Disease (SCD) (CROSSWALK-c) [Zugriffsdatum: 01.07.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://pactr.samrc.ac.za/TrialDisplay.aspx?TrialID=25724">https://pactr.samrc.ac.za/TrialDisplay.aspx?TrialID=25724</a>  | A1 -<br>Patientenpopul<br>ation |
| 23 | ?TrialID=25723 | A Study Evaluating the Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Efficacy of Crovalimab for the Management of Acute Uncomplicated Vaso-Occlusive Episodes (VOE) in Participants With Sickle Cell Disease (SCD). (CROSSWALK-a) [Zugriffsdatum: 01.07.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://pactr.samrc.ac.za/TrialDisplay.aspx?TrialID=25723">https://pactr.samrc.ac.za/TrialDisplay.aspx?TrialID=25723</a>                        | A1 -<br>Patientenpopul<br>ation |
| 24 | 2020-004839-25 | A Study to Evaluate Efficacy, Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Crovalimab as Adjunct Treatment in Prevention of Vaso-Occlusive Episodes (VOE) in Sickle Cell Disease [Zugriffsdatum: 01.07.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004839-25">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004839-25</a> | A1 -<br>Patientenpopul<br>ation |
| 25 | 2021-002968-49 | A Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Crovalimab in Patients with Guillain-Barré Syndrome [Zugriffsdatum: 01.07.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002968-49">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002968-49</a>   | A1 -<br>Patientenpopul<br>ation |
| 26 | NCT04912869    | A PHASE IB, RANDOMIZED, PLACEBO-CONTROLLED STUDY EVALUATING THE SAFETY, PHARMACOKINETICS, PHARMACODYNAMICS, AND EFFICACY OF CROVALIMAB FOR THE MANAGEMENT OF ACUTE UNCOMPLICATED VASO*OCCLUSIVE EPISODES (VOE) IN PATIENTS WITH SICKLE CELL DISEASE (SCD) [Zugriffsdatum: 01.07.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://onderzoekmetmensen.nl/en/trial/53925">https://onderzoekmetmensen.nl/en/trial/53925</a>                           | A1 -<br>Patientenpopul<br>ation |

|    |                |   |                                 |
|----|----------------|---|---------------------------------|
| 27 | NCT04861259    | Clinical trial study for atypical hemolytic uremic syndrome in adult & adolescent patients [Zugriffsdatum: 01.07.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=70958">http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=70958</a>  | A1 -<br>Patientenpopul<br>ation |
| 28 | 2020-004839-25 | A RANDOMIZED DOUBLE-BLIND PHASE IIA STUDY EVALUATING THE EFFICACY, SAFETY, PHARMACOKINETICS, AND PHARMACODYNAMICS OF CROVALIMAB AS ADJUNCT TREATMENT IN PREVENTION OF VASO-OCCLUSIVE EPISODES (VOE) I [Zugriffsdatum: 01.07.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004839-25">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004839-25</a> | A1 -<br>Patientenpopul<br>ation |
| 29 | 2020-002475-35 | A PHASE III, MULTICENTER, SINGLE-ARM STUDY EVALUATING THE EFFICACY, SAFETY, PHARMACOKINETICS, AND PHARMACODYNAMICS OF CROVALIMAB IN ADULT AND ADOLESCENT PATIENTS WITH ATYPICAL HEMOLYTIC UREMIC SYND [Zugriffsdatum: 01.07.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002475-35">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002475-35</a> | A1 -<br>Patientenpopul<br>ation |
| 30 | 2016-002128-10 | An adaptive Phase I/II study to assess safety, efficacy, pharmacokinetics and pharmacodynamics of RO7112689 in healthy volunteers and patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) [Zugriffsdatum: 01.07.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002128-10">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002128-10</a>         | A5 -<br>Studientyp              |

|    |                |   |                                 |
|----|----------------|---|---------------------------------|
| 31 | 2020-004840-27 | A PHASE IB RANDOMIZED, PLACEBO-CONTROLLED STUDY EVALUATING THE SAFETY, PHARMACOKINETICS, PHARMACODYNAMICS, AND EFFICACY OF CROVALIMAB FOR THE MANAGEMENT OF ACUTE UNCOMPLICATED VASO-OCCLUSIVE EPISOD [Zugriffsdatum: 01.07.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004840-27">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004840-27</a> | A1 -<br>Patientenpopul<br>ation |
| 32 | 2020-002437-15 | A PHASE III, OPEN-LABEL, MULTICENTER, SINGLE-ARM STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF CROVALIMAB IN ADOLESCENT AND PEDIATRIC PATIENTS WITH ATYPICAL HEMOLYTIC UREMIC SYNDROME (aHUS) [Zugriffsdatum: 01.07.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002437-15">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002437-15</a>           | A1 -<br>Patientenpopul<br>ation |
| 33 | 2021-002968-49 | A PHASE III, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, MULTICENTER STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY, SAFETY, PHARMACOKINETICS, AND PHARMACODYNAMICS OF CROVALIMAB IN PATIENTS WITH GUILLAIN-BARRÉ S [Zugriffsdatum: 01.07.2024].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002968-49">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002968-49</a> | A1 -<br>Patientenpopul<br>ation |

**Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

#### **Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-68 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.*

*Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-68 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.*

Tabelle 4-68 (Anhang): Studiendesign und -methodik für COMMODORE 2-Studie

| Item <sup>a</sup>  | Charakteristikum                                    | Studieninformation  |
|--------------------|---|---|
| <b>Studienziel</b> |   |   |
| <b>2 b</b>         | Genauere Fragestellung und Hypothesen<br>Ziele, und | <p>Die Studie BO42162 (auch bezeichnet als COMMODORE 2) untersucht die Wirksamkeit und Sicherheit von Crovalimab (auch bekannt als RO7112689 und SKY59) im Vergleich zu Eculizumab (Soliris®) bei Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die nicht mit einem Komplementinhibitor vorbehandelt werden.</p> <p>Die Studie ist zweiteilig und umfasst zwei randomisierte Arme (Arm A: Crovalimab, Arm B: Eculizumab) mit erwachsenen Patienten (≥ 18 Jahre), sowie einen deskriptiven Arm (Arm C: Crovalimab) mit pädiatrischen Patienten (≤ 18 Jahre).</p> <p><b>Primäres Wirksamkeitsziel:</b></p> <p>Das primäre Wirksamkeitsziel dieser Studie besteht darin, die Wirksamkeit von Crovalimab basierend auf der Nichtunterlegenheitsbewertung der nachfolgend aufgeführten koprimary Endpunkte im Vergleich zu Eculizumab zu bewerten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil an Patienten mit Transfusionsvermeidung ab Baseline bis Woche 25</li> <li>• Anteil an Patienten mit Hämolyse-kontrolle ab Woche 5 bis Woche 25</li> </ul> <p>Die Überlegenheit von Crovalimab gegenüber Eculizumab wird bewertet, sofern zuvor die Nichtunterlegenheit nachgewiesen wurde.</p> <p><b>Sekundäre Wirksamkeitsziele:</b></p> <p>Das sekundäre Wirksamkeitsziel besteht darin, die Wirksamkeit von Crovalimab basierend auf der Nichtunterlegenheitsbewertung der nachfolgend aufgeführten Endpunkte im Vergleich zu Eculizumab zu bewerten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil an Patienten mit Durchbruchhämolyse ab Baseline bis Woche 25</li> <li>• Anteil an Patienten mit Stabilisierung des Hämoglobinwertes ab Baseline bis Woche 25</li> <li>• Veränderung der Fatigue, beurteilt anhand des Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT)-Fatigue Fragebogens ab Baseline bis Woche 25</li> </ul> <p>Die Überlegenheit von Crovalimab gegenüber Eculizumab wird bewertet, sofern zuvor die Nichtunterlegenheit nachgewiesen wurde.</p> <p><b>Weitere Ziele:</b></p> <p>Neben den genannten Wirksamkeitszielen wurde der Behandlungseffekt von Crovalimab im Vergleich zu Eculizumab auch durch weitere Untersuchungen im Rahmen nachfolgend aufgeführter Endpunkte untersucht.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Explorative Wirksamkeitsziele</li> <li>• Verträglichkeit</li> <li>• Pharmakokinetik</li> <li>• Immunogenität</li> <li>• Biomarker</li> </ul> |



| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum  | Studieninformation   |
|-------------------|---|--|
|                   |   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL, Health-related quality of life)</li> </ul>   |
| <b>Methoden</b>   |   |  |
| <b>3</b>          | Studiendesign   |  |
| <b>3a</b>         | Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis           | <p>COMMODORE 2 ist eine randomisierte, offene, aktiv kontrollierte, multizentrische Phase III-Studie. In die Studie wurden Patienten mit einem Körpergewicht von <math>\geq 40</math> kg, die mit PNH diagnostiziert und zuvor nicht mit einem Komplementinhibitor behandelt wurden, eingeschlossen.</p> <p>Die Randomisierung der Patienten erfolgte im Verhältnis 2:1 auf die folgenden beiden Studienarme:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Crovalimab (Arm A)</li> <li>• Eculizumab (Arm B)</li> </ul> <p>Die Randomisierung wird nach den folgenden Kriterien stratifiziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aktuellster gemessener Laktatdehydrogenase (LDH)-Wert (<math>\geq 2 - \leq 4</math> x Upper limit of normal (ULN) vs. <math>&gt; 4</math> x ULN)</li> <li>• Transfusionshistorie (0 vs. <math>&gt; 0 - \leq 6</math> vs. <math>&gt; 6</math> Transfusionen mit konzentriertem Erythrozytenkonzentrat [Packed red blood cells, pRBC], verabreicht innerhalb von sechs Monaten vor Randomisierung)</li> </ul> <p>Neben diesen beiden randomisierten Studienarmen hat die Studie zudem einen deskriptiven Arm (Arm C), in den pädiatrischen Patienten (<math>&lt; 18</math> Jahre alt und <math>\geq 40</math> kg) eingeschlossen werden. Der Arm C der Studie wird lediglich im Rahmen explorativer Analysen ausgewertet und fließt nicht in die primären Analysen mit ein.</p> <p>In allen drei Studienarmen erhalten die Patienten über einen Zeitraum von 24 Wochen die Intervention (Crovalimab in Arm A und C, Eculizumab in Arm B). Die Patienten im Arm B können nach 24 Wochen auf eine Behandlung mit Crovalimab wechseln, wenn der behandelnde Arzt zustimmt, dass dieser Wechsel im besten Interesse der Patienten ist. Die primäre Analyse wird nach Woche 24 und vor dem Behandlungs-Switch durchgeführt. Nach Woche 24 können die Patienten im Rahmen einer offenen Extensionsperiode die Behandlung mit Crovalimab fortsetzen.</p> |
| <b>3b</b>         | Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung | <p>Die <b>Protokollversion 1 vom 13. März 2020</b> wurde sechsmal geändert.</p> <p><b>Protokollversion 2 vom 08. Mai 2020</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erläuterungen zu Methodik und Applikationsform von Crovalimab. Durch Verzögerungen bei der Verfügbarkeit einer Fertigspritze/eines Autoinjektors wird die Studie mit Crovalimab Vials durchgeführt.</li> <li>• Begrenzung der länderspezifischen Rekrutierungszahl auf 30 % der gesamten Studienpopulation, um die Übertragbarkeit der Studienergebnisse sicherzustellen.</li> </ul>  |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation  |
|-------------------|------------------|---|
|                   |                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Streichung des Einschlusskriteriums Aspartat-Aminotransferase (AST) <math>\leq 3 \times \text{ULN}</math> (aufgrund von Confounding durch intravaskulärer Hämolyse).</li> </ul> <p><b>Protokollversion 3 vom 20. November 2020</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Einführung des separaten, deskriptiven Studienarms C zum Einschluss aller pädiatrischen Patienten (&lt; 18 Jahre) mit einem Körpergewicht von <math>\geq 40 \text{ kg}</math> (Aufhebung der Altersbeschränkung <math>\geq 12</math> Jahre). Die pädiatrischen Patienten werden nicht randomisiert eingeschlossen und erhalten Crovalimab, um die Datensammlung für diese Patientenpopulation zu maximieren.</li> <li>• Erlaubnis der Verabreichung subkutaner (s.c.) Injektionen durch eine Betreuungsperson für Patienten &lt; 12 Jahre</li> <li>• Klarstellung, dass in Arm C eingeschlossene pädiatrische Patienten nicht in die primäre Wirksamkeitsanalyse eingeschlossen, sondern deskriptiv analysiert werden</li> <li>• Änderungen bezüglich Auffrischung der <i>N. meningitidis</i> Impfung. Danach muss die Impfung innerhalb einer Woche nach der ersten Gabe der Studienmedikation nachgeholt werden, um mögliche Hämolysen im Zusammenhang mit der Impfung zu minimieren.</li> <li>• Erläuterungen im Abschnitt Estimanden bezüglich Umgang mit interkurrenten Ereignissen</li> <li>• Ergänzung einer Nutzen-Risiko-Bewertung bezüglich Auswirkungen der COVID-19-Pandemie auf die Studiendurchführung und Risiken für die Studienteilnehmer</li> </ul> <p><b>Protokollversion 4 vom 16. Juli 2021</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aufhebung der 30 %-Grenze bei der Rekrutierung in allen Ländern, um mehr Flexibilität beim Einschluss von Patienten dieser sehr seltenen Erkrankung zu ermöglichen</li> <li>• Erläuterungen zum Einschluss-kriterium und Ausführung zur Impfung gegen SARS-CoV-2</li> <li>• Ergänzung des Ausschlusskriteriums für Patienten mit myelodysplastischen Syndrom mit intermediärem bis sehr hohem Risiko gemäß Revised International Prognostic Scoring System (IPSS-R), da diese Patienten eine höhere Wahrscheinlichkeit haben, eine bösartige Erkrankung zu entwickeln</li> <li>• Aktualisierung der Kriterien für die Thrombozytenzahl bei Screening und Behandlung mit Granulozyten-Kolonien-stimulierende Faktoren, um den Einschluss von Patienten mit Knochenmarksinsuffizienz, die nicht von einer Behandlung mit C5-Inhibitoren profitieren würden, zu minimieren</li> </ul> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation  |
|-------------------|------------------|---|
|                   |                  | <p><b>Protokollversion 5 vom 24. Januar 2022</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Einführung einer Orientierungshilfe zur Dosisescalation bei Patienten mit anhaltender intravaskulärer Hämolyse, die mit Crovalimab behandelt werden</li> <li>• Änderung der Grenze für die Verbesserung des Endpunktes im FACIT-Fatigue, um den aktuellen Stand medizinischer Erkenntnisse widerzuspiegeln: Anhebung des Schwellenwertes von drei auf fünf Punkte</li> <li>• Erweiterung der verbotenen Begleitmedikation von „Ravulizumab“ zu „andere Komplementinhibitoren“, um Neuzulassungen von nicht gegen C5 gerichteten Komplementinhibitoren zu berücksichtigen</li> <li>• Erläuterung zum Hämoglobinwert nach Transfusion: Patienten, die vor Studieneinschluss eine Transfusion zum Erreichen des Hämoglobinzielwertes erhalten, müssen vor Randomisierung (Studienarm A und B) bzw. vor Studieneinschluss (Studienarm C) einen bestätigten Hämoglobinzielwert aufweisen</li> <li>• Ergänzung des Ausschlusskriteriums Hämoglobin <math>\leq 7</math> g/dl oder <math>&gt; 7</math> bis <math>\leq 9</math> g/dl und schwere Anzeichen oder Symptomen einer Anämie</li> <li>• Durchführung einer Impfung gegen <i>S. pneumoniae</i> und <i>H. influenzae</i> spätestens eine Woche nach Erstverabreichung der Studienmedikation.</li> <li>• Anpassung der Rescue-Dosis (intravenös, [i.v.]) von 375 mg auf 340 mg.</li> <li>• Ergänzung neuer, mit einer Behandlung durch Crovalimab assoziierten Risiken: „Abbruch einer Behandlung mit Crovalimab ohne einen Wechsel auf einen anderen Komplementinhibitor“ und „Immunogenität“</li> <li>• Erweiterung der Liste der interkurrenten Ereignisse im Abschnitt Estimanden, um Dosis-änderung aufgrund von zwei oder mehreren qualifizierender intravas-kulären Hämolysen oder anhaltender intravaskulärer Hämolyse sowie Aktualisierung der Analysestrategie</li> </ul> <p><b>Protokollversion 6 vom 30. September 2022</b></p> <p>Während des Entwicklungsprogramms hat sich gezeigt, dass die Halbwertszeit von Crovalimab länger ist als ursprünglich angenommen. Die neu geschätzte Halbwertszeit beträgt ca. 59 Tage, statt der angenommenen 30 Tage.</p> <p>Folgende Änderungen wurden im Zusammenhang mit der verlängerten Halbwertszeit vorgenommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Safety Follow-up Periode wurde von 24 auf 46 Wochen verlängert</li> <li>• Für Frauen im gebärfähigen Alter wurde das Zeitintervall zur Verhütung sowie zur Meldung von Schwangerschaften von 24 auf 46 Wochen angepasst</li> <li>• Klarstellung, dass Transfusionen bei Screening nicht verpflichtend waren, sondern zum Erreichen des</li> </ul> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum                                   | Studieninformation   |
|-------------------|--|--|
|                   |  | <p>Hämoglobinzielwertes vor Randomisierung/Studieneinschluss (gemäß des im Protokoll spezifizierten Einschlusskriteriums) gegeben werden konnten</p> <p><b>Protokollversion 7 vom 15. September 2023</b></p> <p>Die Änderungen im Rahmen von Protokollversion 7 wurden eingeführt, um den Anforderungen der Verordnung für klinische Prüfungen (CTR, Clinical trials regulation) zu entsprechen und eine flexible Injektionsstelle für die Patienten einzuführen.</p> <p>Folgende Änderungen wurden vorgenommen, um der CTR und anderen Leitlinien zu entsprechen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vereinfachung der Synopse</li> <li>• Ergänzung der Beschreibung der Teilnahmedauer</li> <li>• Entfernung von identifizierbaren persönlichen Informationen (z. B. Name und Telefonnummer) und der zugehörigen Sprache für den medizinischen Monitor</li> <li>• Ausdrückliche Festlegung, dass eilige Meldungen der Verträglichkeit an die EudraVigilance Stelle zu übermitteln sind</li> </ul> <p>Nachfolgende Änderungen wurden vorgenommen, um den Patienten die s.c. Injektionen von Crovalimab an weiteren (alternativen) Injektionsstellen zu ermöglichen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aktualisierung der Formulierung, um zu präzisieren, dass pharmakokinetische- und Verträglichkeitsdaten der Injektionsstellen deskriptiv als explorative Endpunkte ausgewertet werden</li> <li>• Klarstellung, dass während der ersten 24 Wochen der Crovalimab-Behandlung das Abdomen als Injektionsstelle verwendet werden muss</li> <li>• Formulierungen wurden ergänzt, die es dem Patienten oder Betreuenden ermöglichen, die Crovalimab-Injektion nach den ersten 24 Wochen in Oberarm oder Oberschenkel weiter zu führen</li> </ul> <p>Formulierungen wurden ergänzt, um klarzustellen, dass bei Patienten die den Wirkstoff gewechselt haben nach Woche 25 des Beginns der Crovalimab-Behandlung keine Proben für Follow-up Untersuchungen des Drug-Target-Drug-Komplexes entnommen werden sollen.</p> <p>Es wurden Formulierungen ergänzt um klarzustellen zu welchen Zeitpunkten die Erhebung der Vitalzeichen erfolgen soll.</p> <p>Weitere kleinere Änderungen zur Verbesserung von Verständlichkeit und Konsistenz wurden vorgenommen.</p> |
| 4                 | Probanden / Patienten                              |  |
| 4a                | Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten | <p><b>Einschlusskriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unterschriebene Einwilligungserklärung</li> <li>• Alter <math>\geq 18</math> Jahre (Arme A und B, erwachsene Population) bzw. <math>&lt; 18</math> Jahre (Arm C, pädiatrische Population)</li> <li>• Körpergewicht <math>\geq 40</math> kg bei Screening</li> </ul>  |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation   |
|-------------------|------------------|--|
|                   |                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bereitschaft und Fähigkeit an allen Studienvisiten und -prozeduren teilzunehmen</li> <li>• Dokumentierte PNH-Diagnose, bestätigt durch eine mittels hochsensitiver Durchflusszytometrie bestimmte Leukozytenzahl mit einer Granulozyten- bzw. Monozytenklonggröße <math>\geq 10\%</math> innerhalb von sechs Monaten vor Randomisierung (Arm C und B) oder Studieneinschluss (Arm C)</li> <li>• LDH-Wert <math>\geq 2 \times</math> ULN bei Screening</li> <li>• Vorliegen mind. eines PNH-bedingten Symptoms innerhalb von drei Monaten vor Screening: Fatigue, Hämoglobinurie, Abdominalschmerz, Dyspnoe, Anämie (Hämoglobin <math>&lt; 10</math> g/dl), in der Vorgeschichte aufgetretenes schwerwiegendes vaskuläres Ereignis (einschließlich Thrombose), Dysphagie oder erektile Dysfunktion; oder in der Vorgeschichte erhaltene Transfusion mit Erythrozytenkonzentrat - bedingt durch PNH</li> <li>• Impfung gegen <i>Neisseria meningitidis</i> Serotypen A, C, W, und Y <math>&lt;</math> drei Jahre vor Beginn der Studienbehandlung</li> <li>• Impfung gegen <i>Haemophilus influenzae</i> Typ B und <i>Streptococcus pneumoniae</i> gemäß den nationalen Impfempfehlungen</li> <li>• Patienten, die mit einem im jeweiligen Land zugelassenen Vakzin gegen SARS-CoV-2 (unvollständig oder vollständig) geimpft wurden, können drei Tage nach der Impfung randomisiert werden bzw. in die Studie eingeschlossen werden. Patienten ohne Impfung gegen SARS-CoV-2 können ebenfalls an der Studie teilnehmen.</li> <li>• Thrombozytenzahl <math>\geq 30.000/\text{mm}^3</math> bei Screening ohne Transfusion innerhalb von sieben Tagen vor Labortest</li> <li>• ANC <math>&gt; 500/\mu\text{l}</math> bei Screening <ul style="list-style-type: none"> <li>○ kurzwirksamen Granulozyten-Kolonien stimulierenden Faktoren dürfen nicht innerhalb von 14 Tagen vor dem Labortest verabreicht werden</li> <li>○ langwirksamen Granulozyten-Kolonien stimulierenden Faktoren dürfen nicht innerhalb von 28 Tagen vor dem Labortest verabreicht werden</li> </ul> </li> <li>• Patienten, die andere Therapien erhalten (z. B. Immunsuppressiva, Kortikosteroide, eisenhaltige Präparate, Antikoagulantien, Erythrozyten-stimulierende Substanzen) müssen <math>\geq 28</math> Tage vor Erstverabreichung der Studienmedikation auf einer stabilen Dosis eingestellt sein</li> <li>• Adäquate Leberfunktion: Alanin-Aminotransferase (ALT) <math>\leq 3 \times</math> ULN bei Screening; kein klinisches Anzeichen bzw. laborchemischer oder radiologischer Hinweis auf eine Zirrhose</li> <li>• Adäquate Nierenfunktion: Serumkreatinin <math>\leq 2,5 \times</math> ULN und Kreatininclearance nach Cockcroft-Gault <math>\geq 30</math> ml/min</li> <li>• Frauen im gebärfähigen Alter: sexuelle Abstinenz oder Anwendung einer zuverlässigen Verhütungsmethode (mit einer Fehlerrate <math>&lt; 1\%</math> pro Jahr) während der Behandlung sowie</li> </ul> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation  |
|-------------------|------------------|---|
|                   |                  | <p>bis 46 Wochen nach Erhalt der letzten Crovalimab-Dosis bzw. drei Monate nach der letzten Eculizumab-Dosis (oder länger, je nach länderspezifischem Label). Bei Vorbehandlung durch andere Arzneimittel (z. B. Ravulizumab) gilt die gemäß länderspezifischem Label vorgeschriebene Zeit.</p> <p><b>Ausschlusskriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hämoglobinwert vor Studien-einschluss von <math>\leq 7</math> g/dl bzw. Hämoglobinwert von <math>&gt; 7</math> g/dl und <math>\leq 9</math> g/dl und gleichzeitigen Anzeichen und Symptomen einer Anämie: Angina, Synkope, Schwindel, Verwirrtheit, ausgeprägte oder sich verschlechternde Dyspnoe, ausgeprägte oder sich verschlechternde Fatigue, Schlaganfall, transiente ischämische Attacke oder neuauftretende bzw. sich verschlechternde Herzinsuffizienz</li> <li>• Laufende oder abgeschlossene Behandlung mit einem Komplementinhibitor</li> <li>• Allogene Stammzelltransplantation in der Vorgeschichte</li> <li>• Infektion mit <i>Neisseria meningitidis</i> innerhalb von sechs Monaten vor Screening und vor Erstverabreichung der Studienmedikation</li> <li>• Bekannte oder Verdacht auf Immunschwäche (z. B. häufige, wiederkehrende Infektionen in der Vorgeschichte)</li> <li>• Bekannte oder Verdacht auf hereditäre Komplementmangel-Erkrankung</li> <li>• Bekannte HIV-Infektion mit einer CD4+-Zellzahl von <math>&lt; 200</math> Zellen/<math>\mu</math>l innerhalb von 24 Wochen vor Screening (Patienten mit einer HIV-Infektion und einer CD4+-Zellzahl von <math>&gt; 200</math> Zellen/<math>\mu</math>l konnten an der Studie teilnehmen, sofern sie die übrigen Kriterien erfüllten)</li> <li>• Infektion, die mit einer Hospitalisierung oder Behandlung mit systemischen Antibiotika (i.v.) innerhalb von 28 Tagen vor Screening und bis zur Erstverabreichung der Studienmedikation einhergeht oder orale Antibiotika innerhalb von 14 Tagen vor Screening und bis zur Erstverabreichung der Studienmedikation</li> <li>• Aktive systemische bakterielle, virale Infektion oder Pilzinfektion innerhalb von 14 Tagen vor Erstverabreichung der Studienmedikation</li> <li>• Fieber (<math>\geq 38</math> °C) innerhalb von sieben Tagen vor Erstverabreichung der Studienmedikation</li> <li>• Immunisierung mit einem Lebend-vakzin innerhalb von einem Monat vor Erstverabreichung der Studienmedikation</li> <li>• Maligne Vorerkrankung innerhalb von fünf Jahren vor Screening und bis zur Erstverabreichung der Studienmedikation mit folgenden Ausnahmen: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Patienten mit kurativ intendierter Behandlung und behandlungsfreier Remission für <math>&gt;</math> fünf Jahre vor Erstverabreichung der Studienmedikation</li> <li>○ Patienten mit kurativ behandeltem Basalzell- oder Plattenepithelkarzinom der Haut oder Zervixkarzinom in</li> </ul> </li> </ul> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum                                    | Studieninformation   |
|-------------------|---|--|
|                   |   | <p>situ ohne Anzeichen eines Rezidivs zu jedem Zeitpunkt vor Erstverabreichung der Studienmedikation</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Patienten mit einem nicht-behandlungsbedürftigen niedriggradigen Prostata-karzinom im Frühstadium (Gleason-Score 6 oder niedriger, Stadium 1 oder 2) zu jedem Zeitpunkt vor Erstverabreichung der Studienmedikation</li> <li>• Myelodysplastisches Syndrom in der Vorgeschichte mit intermediärem, hohem oder sehr hohem Risiko gemäß IPSS-R</li> <li>• Überempfindlichkeit bzw. allergische oder anaphylaktische Reaktionen auf einen Inhaltsstoff von Crovalimab oder Eculizumab, einschließlich Überempfindlichkeit gegenüber humanen, humanisierten oder murinen monoklonalen Antikörpern oder bekannte Überempfindlichkeit gegenüber einem anderen Bestandteil der Präparate in der Vorgeschichte</li> <li>• Schwangerschaft, Stillzeit, oder aktiver Kinderwunsch während der Studie, innerhalb von 46 Wochen nach der letzten Dosis von Crovalimab bzw. drei Monate nach der letzten Dosis von Eculizumab (oder länger, wenn gemäß lokaler Fachinformation erforderlich) (Frauen im gebärfähigen Alter müssen 28 Tage vor Erstverabreichung der Studienmedikation einen negativen Serum-Schwangerschaftstest vorlegen)</li> <li>• Teilnahme an einer anderen Studie mit einer Prüfmedikation oder Erhalt jeglicher experimenteller Therapie innerhalb von 28 Tagen vor Screening bzw. fünf Halbwertszeiten dieser Prüfmedikation (Patienten, die an einer interventionellen Studie mit Eculizumab oder Ravulizumab teilnehmen, können eingeschlossen werden, insofern sie die Einschlusskriterien erfüllen und ihre Teilnahme an der vorherigen Studie beenden)</li> <li>• Drogenmissbrauch innerhalb von zwölf Monaten vor Screening (beurteilt durch den Prüfarzt)</li> <li>• Begleiterkrankung bzw. begleitende Behandlung, Prozedur, chirurgischer Eingriff oder abnormaler Laborwert, welcher Einfluss auf die Studien-durchführung hat, ein zusätzliches Risiko für den Patienten darstellt oder nach Beurteilung durch den Prüfarzt eine sichere Teilnahme an der Studie bzw. Beendigung der Studie ausschließt</li> <li>• Splenektomie ≤ sechs Monate vor Screening</li> <li>• Positiver Nachweis auf Hepatitis-B-Oberflächenantigen (HBsAg, Hepatitis-B-surface-Antigen) bei Screening</li> <li>• Positiver Nachweis auf Hepatitis-C-Virus (HCV)-Antikörper bei Screening (sero-positive Patienten ohne detektierbare HCV-Ribonukleinsäure (RNA) können an der Studie teilnehmen)</li> <li>• Kryoglobulinämie bei Screening oder in der Vorgeschichte</li> </ul> |
| <b>4b</b>         | Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung | <p>Die Studie wird von der Firma Roche Pharma AG durchgeführt.</p> <p>Die Studie begann am 08. Oktober 2020 mit der Aufnahme des ersten Patienten. Der Zeitpunkt des primären Datenschnitts war zugleich der Zeitpunkt der finalen Datenerhebung für den primären Endpunkt des zuletzt eingeschlossenen Patienten. Dieser war der 16. November 2022.</p>   |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum   | Studieninformation   |               |                          |  |                   |  |             |          |  |               |
|-------------------|--|--|---------------|--------------------------|--|-------------------|--|-------------|----------|--|---------------|
|                   |  | <p>Am 31. Mai 2023 erfolgte ein weiterer, von der U.S. Food and Drug Administration [FDA] gefordertes Safety Update. Der Datenschnitt vom 12. März 2024 wurde ausschließlich für Publikationszwecke durchgeführt. Beide Datenschnitte waren nicht präspezifiziert.</p> <p>Die Erfassung aller Studiendaten und damit das Studienende ist 6 Jahre nach Einschluss des letzten Patienten erreicht. Das voraussichtliche Studienende ist der 30.06.2028</p> <p>An der Studie nehmen insgesamt 66 Studienzentren in 25 Ländern teil: Argentinien (1), Brasilien (3), China (7), Frankreich (2), Deutschland (2), Griechenland (1), Hong Kong (1), Japan (4), Korea (4), Litauen (1), Malaysia (4), Mexiko (2), Niederlande (1), Philippinen (3), Polen (5), Portugal (3), Rumänien (2), Singapur (2), Spanien (9), Schweden (1), Taiwan (2), Thailand (3), Türkei (1), Ukraine (1), Vereinigtes Königreich (2)</p>   |               |                          |  |                   |  |             |          |  |               |
| 5                 | <p>Interventionen</p> <p>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</p>          | <p><b><u>Dosierung und Anwendung</u></b></p> <p><b>Arm A und C</b></p> <p>Patienten in den Studienarmen A und C erhalten Crovalimab. Die Initialdosis Crovalimab wird in der Woche 1 an Tag 1 i.v. verabreicht, gefolgt von vier wöchentlichen s.c. Dosierungen in Woche 1 Tag 2, Woche 2, 3 und 4. Die Erhaltungsdosis Crovalimab beginnt in Woche 5 und wird Q4W (alle 4 Wochen) über 24 Wochen (primäre Behandlungsphase) verabreicht. Während der primären Behandlungsphase erfolgen s.c. Injektionen im Bereich des Abdomens.</p> <p>Die Behandlung in der anschließenden Extensionsperiode wird maximal fünf Jahre (Verlängerungsphase der Behandlung) Q4W fortgesetzt. In Woche 1, Tag 1 und Woche 1 Tag 2 wird Crovalimab am im Behandlungsplan vorgesehenen Tag verabreicht, die sonstigen Dosierungen können bis zu zwei Tage vor oder nach dem vorgesehenen Tag verabreicht werden. Ab Woche 25 besteht die Möglichkeit, neben dem Abdomen auch Oberarm oder Oberschenkel als Injektionsstelle zu wählen. Crovalimab wird i.v. (als Infusion für die Initialdosis) bzw. s.c. (für die Erhaltungsdosis) gewichtsabhängig nach folgendem Dosierungsschema verabreicht:</p> <table border="1" data-bbox="655 1518 1366 1960"> <thead> <tr> <th data-bbox="655 1518 847 1619">Körpergewicht</th> <th data-bbox="847 1518 1126 1619">Initialdosis (Woche 1–4)</th> <th data-bbox="1126 1518 1366 1619">Erhaltungsdosis (alle 4 Wochen [Q4W] ab Woche 5)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="655 1619 847 1865">≥ 40 bis &lt; 100 kg</td> <td data-bbox="847 1619 1126 1865"> <u>Woche 1</u><br/>           Tag 1: 1 000 mg i.v.<br/>           Tag 2: 340 mg s.c.<br/><br/> <u>Woche 2, 3 und 4</u><br/>           340 mg s.c. (1-mal wöchentlich)         </td> <td data-bbox="1126 1619 1366 1865">680 mg s.c.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="655 1865 847 1960">≥ 100 kg</td> <td data-bbox="847 1865 1126 1960"> <u>Woche 1</u><br/>           Tag 1: 1 500 mg i.v.<br/>           Tag 2: 340 mg s.c.         </td> <td data-bbox="1126 1865 1366 1960">1 020 mg s.c.</td> </tr> </tbody> </table> | Körpergewicht | Initialdosis (Woche 1–4) | Erhaltungsdosis (alle 4 Wochen [Q4W] ab Woche 5) | ≥ 40 bis < 100 kg | <u>Woche 1</u><br>Tag 1: 1 000 mg i.v.<br>Tag 2: 340 mg s.c.<br><br><u>Woche 2, 3 und 4</u><br>340 mg s.c. (1-mal wöchentlich) | 680 mg s.c. | ≥ 100 kg | <u>Woche 1</u><br>Tag 1: 1 500 mg i.v.<br>Tag 2: 340 mg s.c. | 1 020 mg s.c. |
| Körpergewicht     | Initialdosis (Woche 1–4)   | Erhaltungsdosis (alle 4 Wochen [Q4W] ab Woche 5)   |               |                          |  |                   |  |             |          |  |               |
| ≥ 40 bis < 100 kg | <u>Woche 1</u><br>Tag 1: 1 000 mg i.v.<br>Tag 2: 340 mg s.c.<br><br><u>Woche 2, 3 und 4</u><br>340 mg s.c. (1-mal wöchentlich) | 680 mg s.c.  |               |                          |  |                   |  |             |          |  |               |
| ≥ 100 kg          | <u>Woche 1</u><br>Tag 1: 1 500 mg i.v.<br>Tag 2: 340 mg s.c.   | 1 020 mg s.c.  |               |                          |  |                   |  |             |          |  |               |



| Item <sup>a</sup>   | Charakteristikum   | Studieninformation   |  |  |  |   |  |  |
|---|--|--|--|--|--|---|--|--|
|   |  | <table border="1" data-bbox="655 271 1366 434"> <tr> <td data-bbox="655 271 847 367"></td> <td data-bbox="847 271 1129 367"> <u>Woche 2, 3 und 4</u><br/>           340 mg s.c. (1-mal wöchentlich)         </td> <td data-bbox="1129 271 1366 367"></td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="655 367 1366 434">           i.v.: intravenös; kg: Kilogramm; mg: Milligramm; Q4W: alle 4 Wochen; s.c.: subkutan         </td> </tr> </table> <p data-bbox="655 479 1436 607">Die Dauer der i.v.-Initialdosis beträgt 60 Minuten (+/- 10 Minuten) bei einer Dosierung von 1 000 mg und 90 Minuten (+/- 10 Minuten) bei einer Dosierung von 1 500 mg mit einer anschließenden Nachbeobachtungszeit von 60 Minuten.</p> <p data-bbox="655 622 1436 815">Nach den ersten drei s.c.-Dosierungen (Tag 2 der Woche 1, Woche 2 und Woche 3) werden die Patienten für 60 Minuten nachbeobachtet. Die ersten fünf s.c.-Dosierungen müssen unter medizinischer Überwachung stattfinden, z. B. in einem Infusionszentrum, einer Klinik oder einem Krankenhaus. Anschließend können geschulte Patienten (≥ 12 Jahre) die s.c.-Dosierungen eigenständig durchführen.</p> <p data-bbox="655 831 1436 958">Rescue-Dosierung: bei Auftreten von PNH assoziierten Anzeichen oder Symptomen kann nach Maßgabe des Prüfarztes unabhängig vom Körpergewicht zusätzlich eine Dosis von 340 mg Crovalimab (i.v.) verabreicht werden.</p> <p data-bbox="655 974 1436 1070">Eine Dosisanpassung erfolgt nur in Fällen, in denen sich das Körpergewicht des Patienten um 10 % gegenüber dem Screening-Wert bzw. der letzten Visite ändert und ≥ 100 kg oder &lt; 100 kg liegt.</p> <p data-bbox="655 1086 1436 1317">Patienten mit zwei oder mehreren qualifizierenden intravaskulären Hämolyse-Ereignissen, die innerhalb von 24 Wochen ohne identifizierbaren Auslöser (wie z. B. einen infektiösen Auslöser) auftreten, und Patienten mit anhaltender intravaskulärer Hämolyse, die ebenfalls ohne identifizierbaren Auslöser auftritt, konnten in Absprache mit dem Medical Monitor für eine erhöhte Erhaltungsdosis von Crovalimab in Betracht gezogen werden.</p> <p data-bbox="655 1368 735 1397"><b>Arm B</b></p> <p data-bbox="655 1413 1436 1509">Patienten in Arm B der Studie wird Eculizumab nach den gültigen Gebrauchsinformationen bzw. dem pharmacy manual (in Ländern, in denen Eculizumab nicht verfügbar ist) verabreicht.</p> <p data-bbox="655 1525 1436 1554">Eculizumab wird als i.v. Infusion nach folgendem Schema verabreicht:</p> <p data-bbox="655 1570 1436 1599">Initialdosis: 600 mg an Tag 1, 8, 15 und 22</p> <p data-bbox="655 1615 1436 1644">Erhaltungsdosis: 900 mg an Tag 29, danach alle 2 Wochen (Q2W)</p> <p data-bbox="655 1659 1436 1688">Eine Dosisanpassung von Eculizumab ist nicht erlaubt.</p> |  | <u>Woche 2, 3 und 4</u><br>340 mg s.c. (1-mal wöchentlich) |  | i.v.: intravenös; kg: Kilogramm; mg: Milligramm; Q4W: alle 4 Wochen; s.c.: subkutan |  |  |
|   | <u>Woche 2, 3 und 4</u><br>340 mg s.c. (1-mal wöchentlich)   |  |  |  |  |   |  |  |
| i.v.: intravenös; kg: Kilogramm; mg: Milligramm; Q4W: alle 4 Wochen; s.c.: subkutan |  |  |  |  |  |   |  |  |
| 6   | Zielkriterien  |  |  |  |  |   |  |  |
| 6a  | Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten | <p data-bbox="655 1727 1278 1756"><b><u>Wirksamkeitsendpunkte für die Studienarme A und B</u></b></p> <p data-bbox="655 1771 1091 1800"><b>Ko-primäre Wirksamkeitsendpunkte:</b></p> <ul data-bbox="703 1816 1436 1973" style="list-style-type: none"> <li>• Anteil an Patienten mit Transfusionsvermeidung ab Baseline bis Woche 25 (nach 24-wöchiger Behandlung).<br/> <i>Definition:</i> Transfusionsvermeidung ist definiert als die Patienten, die keine Transfusion mit konzentriertem Erythrozytenkonzentrat (pRBC) erhalten und die gemäß der im</li> </ul>  |  |  |  |   |  |  |

|  |  |   |
|--|--|---|
|  | <p>Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten</p> | <p>Protokoll spezifizierten Richtlinien keine Transfusion benötigen.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil an Patienten mit Hämolysekontrolle.<br/><i>Definition:</i> Hämolysekontrolle ist definiert als LDH-Wert <math>\leq 1,5 \times \text{ULN}</math> ab Woche 5 bis Woche 25 (Beurteilung durch Zentrallabor)</li> </ul> <p><b>Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil an Patienten mit Durchbruchhämolyse ab Baseline bis Woche 25<br/><i>Definition:</i> Durchbruchhämolyse ist definiert als Neuauftreten oder Verschlechterung von mindestens einem Symptom oder Anzeichen einer intravaskulären Hämolyse (Fatigue, Hämoglobinurie, Abdominalschmerz, Dyspnoe, Anämie [Hämoglobin <math>&lt; 10 \text{ g/dl}</math>], ein schwerwiegendes unerwünschtes vaskuläres Ereignis [MAVE, Major adverse vascular event], Dysphagie oder erektile Dysfunktion) bei gleichzeitig erhöhtem LDH-Wert von <math>\geq 2 \times \text{ULN}</math> nach vorheriger Reduktion des LDH um <math>\leq 1,5 \times \text{ULN}</math> unter Behandlung.</li> <li>• Anteil an Patienten mit Stabilisierung des Hämoglobinwertes ab Baseline bis Woche 25<br/><i>Definition:</i> Stabilisierung des Hämoglobinwertes ist definiert als Vermeidung einer Hämoglobin-abnahme von <math>\geq 2 \text{ g/dl}</math> ab Baseline, ohne Transfusion.</li> <li>• Mittlere Veränderung der Fatigue, beurteilt anhand des Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT)-Fatigue ab Baseline bis Woche 25 (für Patienten ab 18 Jahren)</li> </ul> <p><b><u>Explorative Wirksamkeitsendpunkte für die Studienarme A, B und C:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anzahl der verabreichten Transfusionen mit pRBC pro Patient zu Woche 25</li> <li>• Anteil an Patienten mit einem LDH-Wert <math>\leq 1 \times \text{ULN}</math> ab Woche 5 bis Woche 25 (Beurteilung durch Zentrallabor)</li> <li>• Zeit zwischen Baseline und Erreichen eines LDH-Wertes <math>\leq 1 \times \text{ULN}</math></li> <li>• Zeit zwischen Baseline und Erreichen eines LDH-Wertes <math>\leq 1,5 \times \text{ULN}</math></li> <li>• Prozentuale Veränderung des LDH-Wertes zu Woche 25 gegenüber Baseline</li> <li>• Anteil an Patienten, die einen Hämoglobinwert von mindestens <math>10 \text{ g/dl}</math> erreichen und ohne eine Transfusion einen Hämoglobinwert von <math>\geq 9 \text{ g/dl}</math> halten</li> <li>• Anteil an Patienten mit schwerwiegendem unerwünschtem vaskulärem Ereignis (MAVE, Major adverse vascular event) ab Baseline bis Woche 25</li> <li>• Mittlere Veränderung ab Baseline bis Woche 25 der physischen Funktion, Rollenfunktion und Skalen zur Beurteilung des Allgemeinzustands sowie der Lebensqualität (EORTC, QLQ-C30) und ausgewählten erkrankungsspezifischen Symptomen</li> </ul> |
|--|--|---|

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation  |
|-------------------|------------------|---|
|                   |                  | <p>(Abdominalschmerz, Kopfschmerz, Dyspnoe, Dysphagie, Brustschmerz und erektile Dysfunktion) der EORTC-Item Library (EORTC IL) (für Patienten ab 18 Jahren)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mittlere Veränderung ab Baseline bis Woche 25 des Pediatric Quality of Life (PedsQL), Multidimensional fatigue scale (MFS) und der physischen Funktionsskala des PedsQL (für Patienten zwischen 8–17 Jahren)</li> <li>• Anteil an Patienten mit einer Verbesserung des FACIT-Fatigue um <math>\geq 5</math> Punkte ab Baseline bis Woche 25 (für Patienten ab 18 Jahren)</li> <li>• Therapiezufriedenheit mit Crovalimab bzw. Eculizumab, beurteilt mittels Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication-9 (TSQM-9) zu Woche 25 (Mittelwert; für Patienten ab 18 Jahren)</li> <li>• Anteil an Patienten mit einer Präferenz für Crovalimab bzw. Eculizumab zu Woche 41 für Patienten, die zu Woche 24 von Eculizumab auf Crovalimab wechseln, beurteilt anhand des Fragebogens zur Patientenpräferenz des Sponsors (für Patienten ab 18 Jahren)</li> <li>• Mittlere Veränderung der Lebensqualität über den Studienverlauf, beurteilt anhand des QLQ-Quality of Life Questionnaire – Aplastic Anemia/Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (QLQ-AA/PNH), und des allgemeinen Gesundheitszustandes, beurteilt anhand des Patient Global Impression of Severity Survey (PGIS), (für Patienten ab 18 Jahren)</li> </ul> <p><b>Explorative Wirksamkeitsendpunkte für Patienten des Studienarms B, die nach 24-wöchigem primärem Behandlungszeitraum zu Crovalimab wechseln:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil an Patienten, die von der ersten Dosis Crovalimab bis zur 24-wöchigen Behandlung mit Crovalimab eine Transfusionsvermeidung erreichen</li> <li>• Anteil an Patienten, die von der ersten Dosis Crovalimab bis zur 24-wöchigen Behandlung mit Crovalimab eine Durchbruchhämolyse erreichen</li> <li>• Anteil an Patienten, die von der ersten Dosis Crovalimab bis zur 24-wöchigen Behandlung mit Crovalimab einen zentralen LDH-Wert <math>\leq 1,5 \times \text{ULN}</math> erreichen</li> <li>• Anteil an Patienten, die von der ersten Dosis Crovalimab bis zur 24-wöchigen Behandlung eine Stabilisierung des Hämoglobins erreichen Anteil an Patienten, die von der ersten Dosis Crovalimab bis zur 24-wöchigen Behandlung mit Crovalimab eine mittlere Veränderung der Fatigue erreichen, beurteilt anhand des FACIT-Fatigue</li> <li>• Anteil an Patienten mit einer Präferenz für Crovalimab oder Eculizumab in Woche 41 bei Patienten, die auf Eculizumab randomisiert wurden und nach Abschluss einer mindestens 24-wöchigen Eculizumab-Behandlung zu Crovalimab wechseln, ermittelt anhand des vom Sponsor entwickelten Fragebogens zur Patientenpräferenz (für Patienten im Alter von <math>\geq 18</math> Jahre)</li> </ul> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum  | Studieninformation  |
|-------------------|---|---|
|                   |   | <p><b>Verträglichkeitsendpunkte:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die allgemeine Verträglichkeit von Crovalimab wird gegenüber Eculizumab anhand der folgenden Sicherheitsendpunkte bewertet: Inzidenz und Schweregrad unerwünschter Ereignisse (UE) nach Klassifikation der Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) des National Cancer Institute (NCI), Version 5 (CTCAE v5)</li> <li>• Veränderung ausgewählter Vitalparameter gegenüber Baseline</li> <li>• Veränderung ausgewählter Laborparameter gegenüber Baseline</li> <li>• Inzidenz und Schweregrad von Reaktionen an der Injektionsstelle, infusionsbedingte Reaktionen, Überempfindlichkeit und Infektionen (einschließlich Meningokokken-Meningitis)</li> <li>• Inzidenz von UE, die zum Behandlungsabbruch mit der Studienmedikation führen</li> <li>• Inzidenz und Schweregrad klinischer Manifestationen von Drug-Target-Drug-Komplexen (DTDC, Drug-target-drug complexes) bei Patienten, die von Eculizumab auf Crovalimab wechseln</li> </ul> <p><b>Endpunkt zum Gesundheitszustand:</b></p> <p>Das explorative Ziel zum Gesundheitszustand ist die Erhebung des Gesundheitszustands von pädiatrischen Patienten (Alter <math>\geq 12</math> bis <math>&lt; 18</math> Jahre) und erwachsenen Patienten (Alter <math>\geq 18</math> Jahre), die mit Crovalimab behandelt wurden im Vergleich zu Patienten, die mit Eculizumab behandelt wurden, basierend auf dem folgenden Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• EuroQoL 5-Dimension Questionnaire, 5-Level Version, Index-basiert (EuroQoL 5) und visuelle Analogskala (VAS) zu spezifizierten Zeitpunkten</li> </ul> |
| <b>6b</b>         | Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung | <p>Das Originalprotokoll vom 13. März 2020 wurde in Bezug auf die Zielkriterien einmal wie folgt geändert.</p> <p><b>Protokollversion 5 (datiert auf den 24. Januar 2022):</b></p> <p>Beim explorativen Endpunkt Anteil der Patienten mit Verbesserung im FACIT-Fatigue wurde der Schwellenwert von 3 auf 5 Punkte angehoben. Damit sollen die von Cella et al. im Jahr 2021 veröffentlichten Ergebnisse zur erkrankungsspezifischen MID (Minimal important difference) des FACIT-Fatigue von PNH-Patienten berücksichtigt werden (96).</p>   |
| <b>7</b>          | Fallzahl  |   |
| <b>7a</b>         | Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?                             | <p>Die Fallzahlschätzung in den randomisierten Armen A und B basiert auf dem Nachweis der Nichtunterlegenheit von Crovalimab im Vergleich zu Eculizumab, die anhand der ko-primären Endpunkte (Transfusionsvermeidung und Hämolysekontrolle innerhalb der ersten 24 Wochen der Behandlung) bewertet wurde. Die final anvisierte Fallzahl beruht auf dem Endpunkt Transfusionsvermeidung ab Baseline bis Woche 25, da dieser Endpunkt eine höhere Patientenzahl erfordert.</p> <p>Um bei einer angenommenen Drop-Out-Rate von 10 % ca. 180 auswertbare Patienten zu erreichen, sollen ca. 200 Patienten für eine 2:1-Randomisierung (Crovalimab n = 133, Eculizumab n = 67)</p>  |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum  | Studieninformation   |
|-------------------|---|--|
|                   |   | eingeschlossen werden. Bei einer Nichtunterlegenheits-Grenze (NIM, Non-inferiority margin) von -20 % und einer einseitigen Fehlerrate 1. Art von 2,5 %, kann mit dieser Fallzahl eine Nichtunterlegenheit von Crovalimab gegenüber Eculizumab hinsichtlich der Vermeidung von Transfusionen mit einer 80 %-igen Power gezeigt werden.<br><br>Für den deskriptiven Arm C (pädiatrische Population) wurde keine Fallzahlschätzung vorgenommen, da die pädiatrischen Patienten während der gesamten Studiendauer eingeschlossen werden.                 |
| <b>7b</b>         | Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch   | Eine Zwischenanalyse zur Beurteilung der Wirksamkeit wurde nicht geplant.<br><br>Kriterien für den vorzeitigen Studienabbruch sind unter anderem: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inzidenz und Schwere der UE in dieser oder anderen Studien, die einen Hinweis auf eine potentielle Gesundheitsgefährdung der Patienten geben</li> <li>• Unzureichende Patientenrekrutierung</li> </ul>  |
| <b>8</b>          | Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge  |  |
| <b>8a</b>         | Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung  | Die Randomisierung der Patienten zu einem der beiden Studienarme erfolgt zentral durch ein webbasiertes interaktives Antwortsystem (IxRS, Voice/Web Response System).  |
| <b>8b</b>         | Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)   | Die Randomisierung in die Arme A und B erfolgt auf Basis einer Block-Randomisierung-Methode im Verhältnis 2:1 (Crovalimab oder Eculizumab). Die Randomisierung wird nach den folgenden Kriterien stratifiziert: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aktuellster gemessener LDH-Wert (<math>\geq 2 - \leq 4</math> x ULN vs. <math>&gt; 4</math> x ULN)</li> <li>• Transfusionshistorie 0 vs. <math>&gt; 0 - \leq 6</math> vs. <math>&gt; 6</math> Transfusionen mit pRBC, verabreicht innerhalb von sechs Monaten vor Randomisierung</li> </ul> |
| <b>9</b>          | Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)<br><br>Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war | Nach Unterschreiben der Einwilligungserklärung und der Feststellung der Eignung für die Studie erhielt das Studienzentrum die Identifikationsnummer des Patienten sowie dessen Behandlungs-Zuteilung über das zentrale IxRS.   |
| <b>10</b>         | Randomisierung, Durchführung<br><br>Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die   | Die Zuteilung zur Behandlung erfolgte zentral gemäß der durch das IxRS übermittelten Behandlung.   |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum  | Studieninformation  |
|-------------------|---|---|
|                   | Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?  |   |
| <b>11</b>         | Verblindung   |   |
| <b>11a</b>        | Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen? | <p>a) Nein<br/>b) Nein<br/>c) Nein</p> <p>Die Studie ist weder für Patienten noch für Prüfarzte verblindet. Um die Integrität der Studie zu wahren, haben die Sponsoren der Studie bis zur primären Analyse keinen Zugang zu den aggregierten Daten je Behandlungsarm.</p>  |
| <b>11b</b>        | Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen   | Nicht relevant.   |
| <b>12</b>         | Statistische Methoden   |   |
| <b>12a</b>        | Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien   | <p><b>Primäres Ziel</b></p> <p>Die Erhebung der Wirksamkeitsendpunkte erfolgt in der primären Analysepopulation (PAP). Die PAP umfasst alle randomisierten Patienten der Studienarme A und B, die innerhalb der primären Behandlungsphase mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die mindestens eine gültige LDH-Wert Beurteilung durch das Zentrallabor vorliegt, die nach der ersten i.v. Infusion im Rahmen der geplanten Behandlung durchgeführt wurde.</p> <p>Die Erhebung der Verträglichkeit erfolgte in der Verträglichkeitspopulation. Diese umfasst alle randomisierten Patienten der Studienarme A und B, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.</p> <p>Analyse der ko-primären Endpunkte:</p> <p>1. Transfusionsvermeidung</p> <p>Der prozentuale Anteil an Patienten mit Transfusionsvermeidung wird für die beiden randomisierten Arme berechnet. Für Patienten, die frühzeitig die Behandlung abbrechen, wird in einem konservativen Ansatz der Erhalt einer Transfusion angenommen. Die Differenz zwischen den prozentualen Anteilen in den beiden Behandlungsarmen wird zusammen mit dem entsprechenden 95 %-KI mit einer stratifizierten KI-Methode nach Newcombe berechnet. Die Differenz zwischen den beiden Behandlungsarmen wird als gewichtete Kombination der Differenzen zwischen Crovalimab und Eculizumab innerhalb der Stratifizierungsindikatoren Transfusionshistorie und LDH-Kategorie zu Baseline mittels Mantel-Haenszel-Methode berechnet.</p> |

| Item <sup>a</sup>   | Charakteristikum   | Studieninformation   |      |          |                     |  |                     |  |                     |   |                     |  |               |   |
|---------------------|--|--|------|----------|---------------------|--|---------------------|--|---------------------|---|---------------------|--|---------------|---|
|                     |  | <p>Eine Nichtunterlegenheit hinsichtlich der Transfusionsvermeidung wird angenommen, wenn die untere Grenze des 95 %-KI der Differenz zwischen Crovalimab und Eculizumab größer als die NIM von -20 % beträgt.</p> <p><math>H_0</math>: LL 95 %-KI Differenz <math>\leq</math> -20 %</p> <p style="text-align: center;">versus</p> <p><math>H_1</math>: LL 95 %-KI Differenz <math>&gt;</math> -20 %</p> <p>2. Hämolysekontrolle:</p> <p>Jedem Patienten wird zu jeder Visite eine binäre Variable zugeteilt. Bei einem LDH-Wert von <math>\leq 1,5 \times</math> ULN wird der Wert 1 zugeteilt. Bei einem LDH-Wert von <math>&gt; 1,5 \times</math> ULN wird der Wert 0 zugeteilt. Falls der LDH-Wert nicht gemessen wurde, wird die Variable auf fehlend gesetzt.</p> <p>Die Nichtunterlegenheitshypothese zwischen Crovalimab und Eculizumab wird durch den Vergleich der LL des zweiseitigen 95 %-KI der Odds ratio mit einer NIM von 0,2 getestet:</p> <p><math>H_0</math>: LL 95 %-KI (Odds ratio) <math>\leq 0,2</math></p> <p style="text-align: center;">versus</p> <p><math>H_1</math>: LL 95 %-KI (Odds ratio) <math>&gt; 0,2</math></p> <p>Die Nullhypothese wird verworfen, wenn die LL des Konfidenzintervalls 0,2 überschreitet. Crovalimab gilt dann als nichtunterlegen gegenüber Eculizumab hinsichtlich der Hämolysekontrolle.</p> <p><b>Sekundäre Ziele</b></p> <p>Wenn die Nichtunterlegenheit für die ko-primären Endpunkte festgestellt wird, werden die sekundären Endpunkte, einschließlich der Überlegenheitsprüfung der primären und sekundären Endpunkte, in der unten aufgeführten hierarchischen Reihenfolge getestet, wobei <sup>c</sup> für ko-primäre Endpunkte steht, die gemeinsam getestet werden. Die strenge Testhierarchie stellt sicher, dass die globale Typ-I-Fehlerrate auf dem Niveau von 2,5 % liegt.</p> <table border="1" data-bbox="655 1435 1364 1937"> <thead> <tr> <th data-bbox="655 1435 906 1469">Test</th> <th data-bbox="906 1435 1364 1469">Endpunkt</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="655 1469 906 1570">Nichtunterlegenheit</td> <td data-bbox="906 1469 1364 1570"><sup>c</sup>Anteil an Patienten mit Transfusionsvermeidung ab Baseline bis Woche 25</td> </tr> <tr> <td data-bbox="655 1570 906 1641">Nichtunterlegenheit</td> <td data-bbox="906 1570 1364 1641"><sup>c</sup>Hämolysekontrolle ab Woche 5 bis Woche 25</td> </tr> <tr> <td data-bbox="655 1641 906 1742">Nichtunterlegenheit</td> <td data-bbox="906 1641 1364 1742">Anteil an Patienten mit Durchbruchhämolyse ab Baseline bis Woche 25</td> </tr> <tr> <td data-bbox="655 1742 906 1843">Nichtunterlegenheit</td> <td data-bbox="906 1742 1364 1843">Anteil an Patienten mit Stabilisierung des Hämoglobinwertes ab Baseline bis Woche 25</td> </tr> <tr> <td data-bbox="655 1843 906 1937">Überlegenheit</td> <td data-bbox="906 1843 1364 1937">Anteil an Patienten mit Transfusionsvermeidung ab Baseline bis Woche 25</td> </tr> </tbody> </table> | Test | Endpunkt | Nichtunterlegenheit | <sup>c</sup> Anteil an Patienten mit Transfusionsvermeidung ab Baseline bis Woche 25 | Nichtunterlegenheit | <sup>c</sup> Hämolysekontrolle ab Woche 5 bis Woche 25 | Nichtunterlegenheit | Anteil an Patienten mit Durchbruchhämolyse ab Baseline bis Woche 25 | Nichtunterlegenheit | Anteil an Patienten mit Stabilisierung des Hämoglobinwertes ab Baseline bis Woche 25 | Überlegenheit | Anteil an Patienten mit Transfusionsvermeidung ab Baseline bis Woche 25 |
| Test                | Endpunkt   |  |      |          |                     |  |                     |  |                     |   |                     |  |               |   |
| Nichtunterlegenheit | <sup>c</sup> Anteil an Patienten mit Transfusionsvermeidung ab Baseline bis Woche 25 |  |      |          |                     |  |                     |  |                     |   |                     |  |               |   |
| Nichtunterlegenheit | <sup>c</sup> Hämolysekontrolle ab Woche 5 bis Woche 25                               |  |      |          |                     |  |                     |  |                     |   |                     |  |               |   |
| Nichtunterlegenheit | Anteil an Patienten mit Durchbruchhämolyse ab Baseline bis Woche 25                  |  |      |          |                     |  |                     |  |                     |   |                     |  |               |   |
| Nichtunterlegenheit | Anteil an Patienten mit Stabilisierung des Hämoglobinwertes ab Baseline bis Woche 25 |  |      |          |                     |  |                     |  |                     |   |                     |  |               |   |
| Überlegenheit       | Anteil an Patienten mit Transfusionsvermeidung ab Baseline bis Woche 25              |  |      |          |                     |  |                     |  |                     |   |                     |  |               |   |

| Item <sup>a</sup>   | Charakteristikum | Studieninformation  |  |
|---|------------------|---------------------|--|
|   |                  | Überlegenheit       | Hämolysekontrolle ab Woche 5 bis Woche 25  |
|   |                  | Überlegenheit       | Anteil an Patienten mit Durchbruchhämolyse ab Baseline bis Woche 25                                |
|   |                  | Überlegenheit       | Anteil an Patienten mit Stabilisierung des Hämoglobinwertes ab Baseline bis Woche 25               |
|   |                  | Nichtunterlegenheit | Mittlere Veränderung des FACIT-Fatigue zu Woche 25 gegenüber Baseline (für Patienten ab 18 Jahren) |
|   |                  | Überlegenheit       | Mittlere Veränderung des FACIT-Fatigue zu Woche 25 gegenüber Baseline (für Patienten ab 18 Jahren) |
| <p>Da die hierarchische Testreihenfolge festgelegt ist, ist keine Anpassung für den Typ-I-Fehler erforderlich. Es wird jedoch ein geschlossenes Testverfahren verwendet und ein nicht signifikanter Endpunkt in der Hierarchie schließt die Analyse nachfolgender Endpunkte aus.</p> <p>Die Auswahl der NIMs für die sekundären Endpunkte basiert auf denen, die in der PNH-Studie mit Ravulizumab (ALXN1210-PNH-301) verwendet wurden (56). Weitere Details zur NIM und zu statistischen Analysen werden nachfolgend beschrieben.</p> <p><b>Durchbruchhämolyse</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil an Patienten mit Durchbruchhämolyse ab Baseline bis Woche 25</li> </ul> <p>Die Analyse des Endpunktes erfolgt nach der gleichen Methodik wie die Auswertung der Transfusionsvermeidung. Als konservativer Ansatz wird bei Patienten, die vor Woche 25 ausscheiden davon ausgegangen, dass sie in der unbeobachteten Periode eine Durchbruchhämolyse erfahren haben. Eine Nichtunterlegenheit wird angenommen, wenn die obere Grenze (UL, upper limit) des 95 %-KI der Differenz zwischen Crovalimab und Eculizumab größer als die NIM von 20 % beträgt.</p> <p><b>Hämoglobinstabilisierung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil an Patienten mit Stabilisierung des Hämoglobinwertes ab Baseline bis Woche 25</li> </ul> <p>Die Analyse des Endpunktes erfolgt nach ähnlicher Methodik wie die Auswertung der Transfusionsvermeidung. Als konservativer Ansatz wird davon ausgegangen, dass bei Patienten, die die Behandlung vorzeitig abbrechen, keine Hämoglobinstabilisierung vorliegt. Eine Nichtunterlegenheit wird angenommen, wenn die LL des 95 %-KI der Differenz zwischen Crovalimab und Eculizumab größer als die NIM von -20 % beträgt.</p> |                  |                     |  |



| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum  | Studieninformation  |
|-------------------|---|---|
|                   |   | <p>FACIT-Fatigue</p> <p>Die Auswertung des FACIT-Fatigue erfolgte anhand eines Mixed effect model with repeated measures (MMRM). Die Nichtunterlegenheitshypothese zwischen Crovalimab und Eculizumab wird durch den Vergleich der LL der 95 %-KI der Differenz mit einer NIM von -5 Punkten getestet. Nichtunterlegenheit wird durch Verwurf der Nullhypothese (Unterlegenheit) angenommen.</p> <p><b>Explorative Ziele</b></p> <p>Time-to-event-Endpunkte werden mit Kaplan-Meier-Kurven und der medianen Zeit (falls erreicht) mit 95 %-KI dargestellt.</p> <p>Für Endpunkte, bei denen die mittlere Veränderung gegenüber Baseline berechnet wurde, wird die mittlere Veränderung mit 95 %-KI zwischen Baseline und jeweiliger Visite auf Patientenebene dargestellt.</p> <p>Endpunkte, bei denen ein Anteil an Patienten berechnet wird, werden ebenfalls mit 95 %-KI dargestellt.</p> <p>Die Auswertung der explorativen Endpunkte in Arm C erfolgt deskriptiv. Die Analyse der übrigen explorativen Endpunkte erfolgt mit Darstellung der einzelnen Behandlungsarme anhand geeigneter zusammenfassender Statistik.</p> <p>Für alle binären Endpunkte wird für fehlende Werte eine konservative Fehlerannahme angewandt.</p>  |
| <b>12b</b>        | Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen | <p><b>Sensitivitätsanalysen:</b></p> <p>Sensitivitätsanalysen werden für verschiedene Analysepopulationen, statistische Modelle und Modellannahmen für den primären Endpunkt sowie für den Einfluss fehlender Werte durchgeführt.</p> <p><b>Subgruppenanalysen:</b></p> <p>Subgruppenanalysen werden für die ko-primären Endpunkte sowie für den Endpunkt prozentuale Veränderung des LDH-Wertes zu Woche 25 gegenüber Baseline durchgeführt. Aufgrund der geringen Stichprobengröße sind einige Subgruppen hoch sensitiv gegenüber Schwankungen, die durch individuelle Patienten verursacht werden. Aus diesem Grund werden keine p-Werte berechnet.</p> <p>Folgende Merkmale werden als Subgruppen-variablen verwendet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter (&lt; 18, ≥ 18-&lt; 65, ≥ 65 Jahre)</li> <li>• Geschlecht (männlich, weiblich)</li> <li>• Region (Nordamerika, Zentral- und Südamerika, Europa, Afrika und mittlerer Osten, Japan, restlicher asiatisch pazifischer Raum)</li> <li>• Verfügbarkeit von Eculizumab (ja, nein)</li> <li>• Ethnizität (Asiatisch, Schwarz oder Afroamerikanisch, Kaukasisch, Unbekannt)</li> <li>• [Stratifizierungsfaktor] Transfusionshistorie der verabreichten Transfusionen mit Erythrozytenkonzentrat (pRBC) innerhalb von sechs Monaten vor Randomisierung (0, &gt; 0 – ≤ 6, &gt; 6)</li> <li>• [Stratifizierungsfaktor] LDH-Wert (2 – ≤ 4 x ULN, &gt; 4 x ULN)</li> <li>• Aplastische Anämie (ja, nein)</li> </ul> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum   | Studieninformation   |
|-------------------|--|--|
|                   |  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Körpergewicht [kg] (40 – &lt; 60, 60 – &lt; 100, ≥ 100)</li> </ul>  |
| <b>Resultate</b>  |  |  |
| <b>13</b>         | Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)  | Es wird auf das CONSORT-Flussdiagramm unterhalb dieser Tabelle verwiesen   |
| <b>13a</b>        | Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die<br>a) randomisiert wurden,<br>b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben,<br>c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden | <p><b>Arme A und B (randomisierte Arme):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Crovalimab, n = 135<br/>Eculizumab, n = 69*</li> <li>b) Crovalimab, n = 135<br/>Eculizumab, n = 69</li> <li>c) Crovalimab, n = 134<br/>Eculizumab, n = 69</li> </ul> <p>*Zwei pädiatrische Patienten wurden in den randomisierten Arm B aufgenommen, bevor in der Protokollversion 3 ein separater deskriptiver Arm C eröffnet wurde.</p> <p><b>Arm C (nicht randomisiert):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Nicht zutreffend</li> <li>b) Crovalimab, n = 6</li> <li>c) Nicht zutreffend</li> </ul>  |
| <b>13b</b>        | Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen   | <p><b>Arme A und B (randomisierte Arme):</b></p> <p>Behandlungsabbruch vor Woche 24</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Crovalimab, n = 6 <ul style="list-style-type: none"> <li>– Tod (n = 1)</li> <li>– Lost to Follow-up (n = 1)</li> <li>– Entscheidung des Prüfarztes (n = 2)</li> <li>– Patientenwunsch (n = 2)</li> </ul> </li> <li>• Eculizumab, n = 1 <ul style="list-style-type: none"> <li>– Tod (n = 1)</li> </ul> </li> </ul> <p>Behandlungsabbruch zu bzw. nach Woche 24</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Crovalimab, n = 2 <ul style="list-style-type: none"> <li>– Patientenwunsch (n = 2)</li> </ul> </li> <li>• Eculizumab, n = 3 <ul style="list-style-type: none"> <li>– UE (n = 1)</li> <li>– Patientenwunsch (n = 2)</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Arm C (nicht randomisiert):</b></p> <p>In Arm C wurde bis zum clinical cut-off Datum die Behandlung von keinem Patienten abgebrochen.</p> |
| <b>14</b>         | Aufnahme / Rekrutierung  |  |
| <b>14a</b>        | Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten   | Aufnahme des ersten Studienpatienten: 08. Oktober 2020<br>Ab Woche 25 (nach Abschluss der randomisierten Behandlungsphase) folgt die offene Extensionsphase bis max. fünf Jahre.   |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum  | Studieninformation  |
|-------------------|---|---|
|                   | und der Nachbeobachtung                                   | Bei Abbruch der Studienmedikation oder Beendigung der Extensionsphase folgte eine Follow-Up-Phase zur Überwachung der Verträglichkeit von 46 Wochen bei vorheriger Therapie mit Crovalimab bzw. von zehn Wochen bei vorheriger Therapie mit Eculizumab. |
| <b>14b</b>        | Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde | Es handelt sich um eine laufende Studie, die derzeit planmäßig fortgeführt wird.<br>Das Studienende wird voraussichtlich sechs Jahre nachdem der letzte Patient in die Studie eingeschlossen wurde, stattfinden.  |

**a: nach CONSORT 2010.**

ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; bzw: beziehungsweise; C: Celsius; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; dl: Deziliter; DTDC: Drug-Target-Drug-Komplexe (Drug-target-drug-complex); EQ5D-5L: EuroQoL 5-Dimension Questionnaire; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; FDA: U.S. Food and Drug Administration; g: Gramm; ggf.: gegebenenfalls; HbsAg: Hepatitis-B-Oberflächenantigen (Hepatitis-B-surface-Antigen); HCV: Hepatitis-C-Virus; HRQoL: gesundheitsbezogene Lebensqualität (health-related quality of life); IPSS-R: Revised International Prognostic Scoring System; i.v.: intravenös; IxRS: webbasiertes interaktives Antwortsystem (Interactive voice/web response system); KI: Konfidenzintervall; kg: Kilogramm; LDH: Laktatdehydrogenase; MAVE: schwerwiegendes unerwünschtes vaskuläres Ereignis (Major adverse vascular event); MFS: Multidimensional fatigue scale; mg: Milligramm; min: Minute; MID: Minimal important difference; ml: Milliliter; mm: Millimeter; NCI: National Cancer Institute; NIM: Nichtunterlegenheits-Grenze (Non-inferiority margin) PedsQL: Pediatric Quality of Life; PGIS: Patient Global Impression of Severity Survey; PNH: paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie; pRBC: Erythrozytenkonzentrat (Packed red blood cells); Q2W: alle 2 Wochen; Q4W: alle 4 Wochen; QLQ-AA: Quality of Life Questionnaire-Aplastic Anemia; RNA: Ribonukleinsäure; s.c.: subkutan; TSQM-9: Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication-9; UE: unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: Upper limit of normal; VAS: Visuelle Analogskala; z. B.: zum Beispiel

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

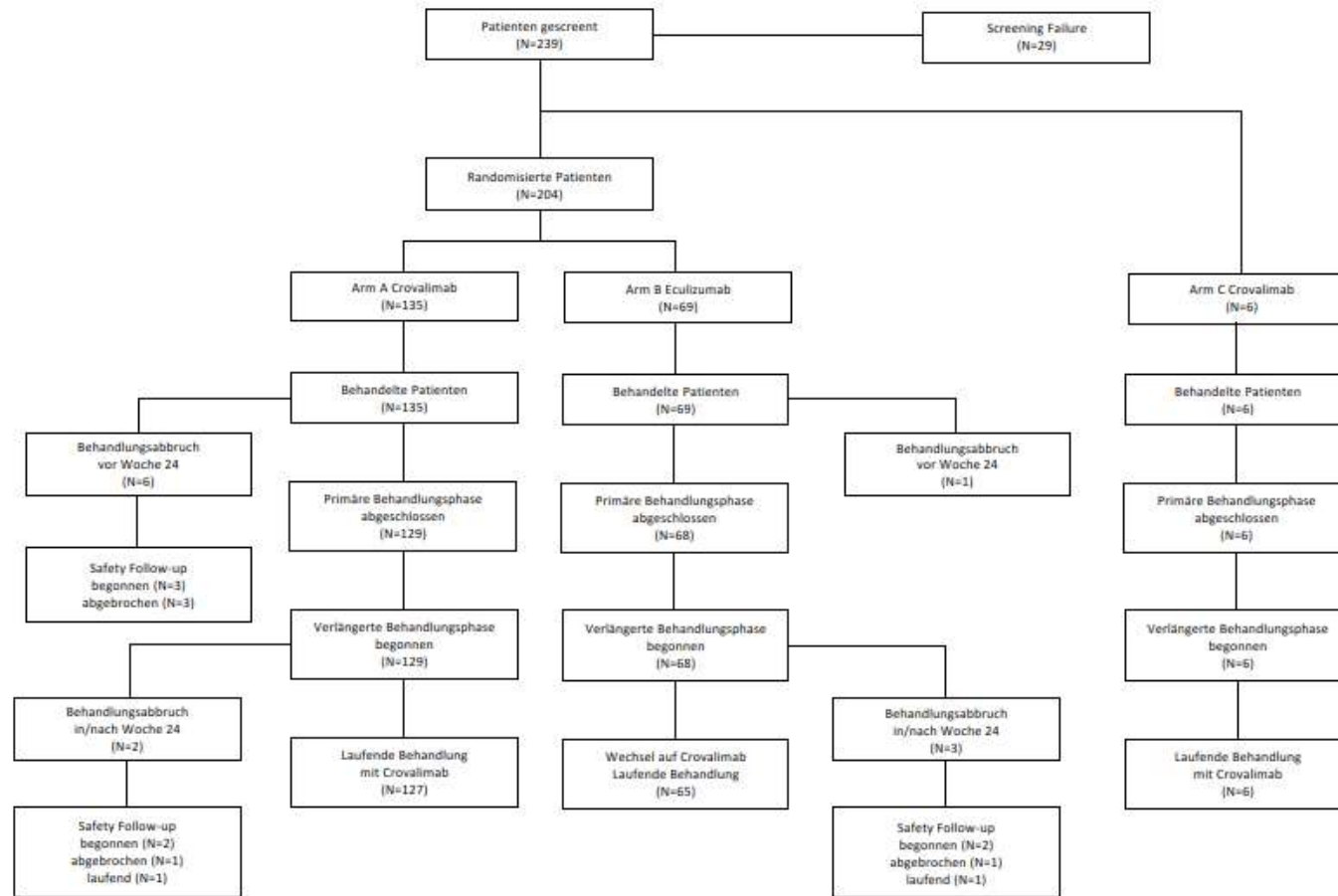


Abbildung 4-7 Patientenfluss der COMMODORE 2-Studie (BO42162)

Tabelle 4-69 (Anhang): Studiendesign und -methodik für COMMODORE 1-Studie

| Item <sup>a</sup>  | Charakteristikum                                     | Studieninformation  |
|--------------------|--|---|
| <b>Studienziel</b> |  |   |
| <b>2 b</b>         | Genaue Fragestellung und Hypothesen<br><br>Ziele und | <p>Die Studie BO42161 (auch bezeichnet als COMMODORE 1) untersucht die Sicherheit, Pharmakokinetik, Pharmakodynamik und Wirksamkeit von Crovalimab (auch bekannt als RO7112689 und SKY59) im Vergleich zu Eculizumab (Soliris®) bei Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die gegenwärtig mit Komplementinhibitoren behandelt werden.</p> <p>Die Studie ist zweiteilig und umfasst zwei randomisierte Arme (Arm A: Crovalimab, Arm B: Eculizumab) mit erwachsenen Patienten (≥ 18 Jahre), die für mindestens 24 Wochen vor Studienbeginn Eculizumab mit der für die Behandlung der PNH zugelassenen Dosierung erhalten haben, sowie einen nicht randomisierten Arm (Arm C: Crovalimab) mit pädiatrischen Patienten (&lt;18 Jahre), die mit Eculizumab vorbehandelt waren und erwachsenen Patienten, zur explorativen Analyse weiterer relevanter und wichtiger Patientengruppen.</p> <p><b>Studienziele:</b></p> <p>Das primäre Ziel dieser Studie besteht darin, die Sicherheit und Verträglichkeit von Crovalimab im Vergleich zu Eculizumab anhand folgender Endpunkte zu bewerten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inzidenz und Schweregrad unerwünschter Ereignisse (UE) nach Klassifikation der Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) des National Cancer Institute (NCI), Version 5 (CTCAE v5)</li> <li>• Veränderung ausgewählter Vitalparameter gegenüber Baseline</li> <li>• Veränderung ausgewählter Laborparameter gegenüber Baseline</li> <li>• Inzidenz und Schweregrad von Reaktionen an der Injektionsstelle, infusionsbedingte Reaktionen, Überempfindlichkeit und Infektionen (einschließlich Meningokokken-Meningitis)</li> <li>• Inzidenz von UE, die zum Behandlungsabbruch der Studienmedikation führen</li> <li>• Inzidenz und Schweregrad klinischer Manifestationen von Drug-Target-Drug-Komplexen (DTDC, Drug-target-drug complexes) bei Patienten, die von Eculizumab oder Ravulizumab auf Crovalimab wechseln</li> <li>• Pharmakokinetik</li> <li>• Immunogenität</li> <li>• Biomarker</li> <li>• Explorative Wirksamkeitsziele</li> <li>• Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL, Health-related quality of life)</li> </ul> |
| <b>Methoden</b>    |  |   |
| <b>3</b>           | Studiendesign  |   |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum  | Studieninformation  |
|-------------------|---|---|
| 3a                | Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis           | <p>COMMODORE 1 ist eine randomisierte, offene, aktiv kontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie mit einer 1:1-Randomisierung (Crovalimab, Eculizumab) in Arm A und B und einem nicht randomisierten Arm C.</p> <p>Die Randomisierung der Patienten erfolgte im Verhältnis 1:1 auf die folgenden beiden Studienarme:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Crovalimab (Arm A)</li> <li>• Eculizumab (Arm B)</li> </ul> <p>Die Randomisierung wird nach folgendem Kriterium stratifiziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Transfusionshistorie (Erhalt einer Transfusion mit Erythrozytenkonzentrat [pRBC, Packed red blood cells], verabreicht innerhalb von 12 Monaten vor Randomisierung, ja vs. nein)</li> </ul> <p>Neben diesen beiden randomisierten Studienarmen sollten gemäß dem ursprünglichen Studiendesign in den nicht randomisierten Arm (Arm C: Crovalimab) etwa 50 Patienten aufgenommen werden (darunter mindestens 20 Patienten, die von einer derzeitigen Ravulizumab-Behandlung auf Crovalimab wechseln).</p> <p>Nach dem Stopp der Randomisierung in die Arme A und B und nach Genehmigung der geänderten Protokollversion 6 wurde eine zusätzliche Kohorte erwachsener Patienten (<math>\geq 18</math> Jahre) aufgenommen, um den Studienzugang für diese Population in einem nicht randomisierten Umfeld fortzusetzen. Die Patienten mussten vor Studienbeginn mindestens 24 Wochen lang Eculizumab in der zugelassenen Dosis erhalten haben.</p> <p>Mit der Änderung der Protokollversion 6 wurde der Einschluss von etwa 100 Patienten erwartet.</p> <p>Während der Extensionsperiode können alle Patienten, die Crovalimab erhalten haben (Patienten des Arm A, Patienten des Arm B, die nach Abschluss der 24-wöchigen Behandlung auf Crovalimab wechseln und Patienten des Arm C) die Behandlung mit Crovalimab für maximal 5 Jahre fortsetzen.</p> |
| 3b                | Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung | <p>Die <b>Protokollversion 1 vom 16. März 2020</b> wurde sechsmal geändert.</p> <p><b>Protokollversion 2 vom 08. Mai 2020</b></p> <p>Keine relevanten Änderungen gegenüber Version 1. Version, unter der die ersten Patienten rekrutiert wurden</p> <p><b>Protokollversion 3 vom 20. November 2020</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Änderungen bezüglich Auffrischung der <i>N. meningitidis</i> Impfung. Danach muss die Impfung innerhalb einer Woche nach der ersten Gabe der Studienmedikation nachgeholt werden, um mögliche Hämolysen im Zusammenhang mit der Impfung zu minimieren</li> </ul>  |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation  |
|-------------------|------------------|---|
|                   |                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aufhebung der Altersbeschränkung <math>\geq 12</math> Jahre, so dass pädiatrische Patienten <math>&lt; 12</math> Jahre mit einem Körpergewicht von <math>\geq 40</math> kg eingeschlossen werden können</li> <li>• Erlaubnis der Verabreichung subkutaner (s.c.) Injektionen durch eine Betreuungsperson für Patienten <math>&lt; 12</math> Jahre</li> <li>• Erläuterungen im Abschnitt Estimanden bezüglich Umgang mit interkurrenten Ereignissen</li> <li>• Aktualisierung des Einschlusskriteriums Aspartat-Aminotransferase (AST) <math>\leq 3 \times</math> Upper limit of normal (ULN) für Patienten mit bekanntem C5-Polymorphismus und durch Eculizumab oder Ravulizumab unzureichender Hämolysekontrolle in Arm C, da eine Erhöhung der AST mit einer intravaskulären Hämolyse einhergehen kann</li> <li>• Aktualisierung des Studienendes und der Studiendauer um eine klare Definition der Studienzeiträume und des Endes der Studie zu geben. Die Gesamtdauer der Studie wurde auf etwa 7,5 Jahre festgelegt (2 Jahre für die Aufnahme und bis zu 5,5 Jahre für die Verlängerungsphase der Behandlung).</li> </ul> <p><b>Protokollversion 4 vom 16. Juli 2021</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aktualisierung des primären Estimanden sowie primären Wirksamkeitsendpunkts basierend auf der Rückmeldung der Zulassungsbehörde. Der primäre Endpunkt wird als prozentuale Veränderung der Laktatdehydrogenase (LDH)-Werte gegenüber dem Ausgangswert definiert, gemittelt über die Wochen 21, 23 und 25.</li> <li>• Aktualisierung der Kriterien Thrombozytenzahl bei Screening und Behandlung mit Granulozyten-Kolonien stimulierende Faktoren, um den Einschluss von Patienten mit Knochenmarksinsuffizienz, die nicht von einer Behandlung mit C5-Inhibitoren profitieren würden, zu minimieren</li> <li>• Ergänzung des Ausschlusskriteriums für Patienten mit myelodysplastischem Syndrom mit intermediärem bis sehr hohem Risiko gemäß Revised International Prognostic Scoring System (IPSS-R), da diese Patienten eine höhere Wahrscheinlichkeit haben, eine bösartige Erkrankung zu entwickeln</li> </ul> <p><b>Protokollversion 5 vom 22. Januar 2022</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Einführung einer Orientierungshilfe zur Dosisescalation bei Patienten mit anhaltender intravaskulärer Hämolyse, die mit Crovalimab behandelt werden</li> <li>• Erweiterung der verbotenen Begleitmedikation von „Ravulizumab“ zu „andere Komplementinhibitoren“, um Neuzulassungen von nicht gegen C5 gerichteten Komplementinhibitoren zu berücksichtigen</li> </ul> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation   |
|-------------------|------------------|--|
|                   |                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erläuterung zum Hämoglobinwert nach Transfusion: Patienten, die vor Studieneinschluss eine Transfusion zum Erreichen des Hämoglobinzielwertes erhalten, müssen vor Randomisierung (Studienarm A und B) bzw. vor Studieneinschluss (Studienarm C) einen bestätigten Hämoglobinzielwert aufweisen</li> <li>• Ergänzung neuer, mit einer Behandlung durch Crovalimab assoziierten Risiken: „Abbruch einer Behandlung mit Crovalimab ohne einen Wechsel auf einen anderen Komplementinhibitor“ und „Immunogenität“</li> <li>• Erweiterung der Liste der interkurrenten Ereignisse im Abschnitt Estimanden, um Dosisänderung aufgrund einem oder mehrerer qualifizierter intravaskulärer Hämolysen oder anhaltender intravaskulärer Hämolyse sowie Aktualisierung der Analysestrategie</li> <li>• Überwachung der Nierenfunktion während der ersten zehn Wochen unter Crovalimab (gilt für Patienten in Arm B, die von Eculizumab auf Crovalimab wechseln)</li> </ul> <p><b>Protokollversion 6 vom 28. September 2022</b></p> <p>Ab Protokollversion 6 ist keine Randomisierung der Patienten in die Arme A und B mehr vorgesehen. Aufgrund der sich verändernden Therapielandschaft und eines sich verringernenden Anteils an Patienten, die mit Eculizumab behandelt werden, ist eine vollständige Rekrutierung zur Erreichung einer ausreichenden Patientenzahl für eine gepowerte Wirksamkeitsanalyse in den Armen A und B in absehbarer Zeit nicht zu erwarten. Folglich enthält die Protokollversion 6 grundlegende Änderungen hinsichtlich Fallzahl, Studienziele, Endpunkte und statistischer Analysen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Alle Wirksamkeitsendpunkte und damit zusammenhängende Endpunkte werden nur noch explorativ erhoben. Die Ergebnisse der explorativen Wirksamkeitsanalysen werden dadurch lediglich deskriptiv, ohne formale statistische Nichtunterlegenheits- oder Überlegenheitstestung dargestellt.</li> <li>– Änderung der Wirksamkeitsendpunkte zu explorativen Endpunkten und Streichung der Estimanden; Reduzierung der primären Ziele auf Sicherheitsendpunkte.</li> <li>– Synchronisierung der primären Analyse der vorliegenden Studie mit der primären Analyse der Studie BO42162.</li> <li>– Einschluss erwachsener Patienten (<math>\geq 18</math> Jahre) in Arm C, die zuvor eine Behandlung mit Eculizumab in der zugelassenen Dosierung über einen Zeitraum von mindestens 24 Wochen erhalten haben, um weiterhin den Studieneinschluss dieser Patientenpopulation in einem nicht randomisierten Setting zu ermöglichen.</li> <li>– Erhöhung der Fallzahl in Arm C auf 100 Patienten.</li> </ul> |



| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation  |
|-------------------|------------------|---|
|                   |                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Die Safety Follow-up Periode wurde von 24 auf 46 Wochen verlängert, da sich die Halbwertszeit von Crovalimab während des Entwicklungsprogramms länger als ursprünglich angenommen (von ca. 30 auf ca. 59 Tage) herausstellte.</li> <li>– Aufgrund der verlängerten Halbwertszeit wurde für Frauen im gebärfähigen Alter wurde das Zeitintervall zur Verhütung sowie zur Meldung von Schwangerschaften von 24 auf 46 Wochen angepasst.</li> <li>– Der Zeitraum für den Ausschluss von Patientinnen, die schwanger sind oder stillen, wurde von 24 auf 46 Wochen nach der letzten Crovalimab-Dosis angepasst.</li> <li>– Klarstellung, dass Transfusionen bei Screening nicht verpflichtend waren, sondern zum Erreichen des Hämoglobinzielwertes (gemäß des im Protokoll spezifizierten Einschlusskriteriums) gegeben werden konnten.</li> </ul> <p><b>Protokollversion 7 vom 15. September 2022</b></p> <p>Die Änderungen im Rahmen von Protokollversion 7 wurden eingeführt, um den Anforderungen der Verordnung für klinische Prüfungen (CTR, Clinical trials regulation) zu entsprechen. Zusätzlich wurden spezifische Informationen für die Tschechische Republik und Frankreich ergänzt. Außerdem erfolgte die Einführung flexibler Injektionsstellen für den Patienten.</p> <p>Folgende wesentliche Änderungen wurden am Protokoll vorgenommen:</p> <p>Folgende Änderungen wurden vorgenommen, um der CTR und anderen Leitlinien zu entsprechen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vereinfachung der Synopse</li> <li>• Ergänzung der Beschreibung der Teilnahmedauer</li> <li>• Entfernung von identifizierbaren persönlichen Informationen (z. B. Name und Telefonnummer) und der zugehörigen Sprache für den medizinischen Monitor</li> <li>• Ausdrückliche Festlegung, dass eilige Meldungen der Verträglichkeit an die EudraVigilance Stelle zu übermitteln sind</li> </ul> <p>Dem Protokoll wurden zusätzliche Unterabschnitte und Querverweise hinzugefügt, um länderspezifische Zulassungsbedingungen für pädiatrische Patienten und weibliche Patientinnen im gebärfähigen Alter in der Tschechischen Republik und in Frankreich zu beschreiben.</p> <p>Nachfolgende Änderungen wurden vorgenommen, um den Patienten die s.c. Injektionen von Crovalimab an weiteren (alternativen) Injektionsstellen zu ermöglichen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aktualisierung der Formulierung, um zu präzisieren, dass pharmakokinetische- und Verträglichkeitsdaten der Injektionsstellen deskriptiv als explorative Endpunkte ausgewertet werden</li> </ul> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum                                   | Studieninformation   |
|-------------------|--|--|
|                   |  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Klarstellung, dass während der ersten 24 Wochen der Crovalimab-Behandlung das Abdomen als Injektionsstelle verwendet werden muss</li> <li>• Formulierungen wurden ergänzt, die es dem Patienten oder Betreuenden ermöglichen, die Crovalimab-Injektion nach den ersten 24 Wochen in Oberarm oder Oberschenkel weiter zu führen</li> </ul> <p>Es wurden Formulierungen ergänzt, um klar zu stellen, dass der Meilenstein der Randomisierung erreicht wurde.</p> <p>Formulierungen wurden ergänzt, um klarzustellen, dass nach Woche 25 des Beginns der Crovalimab-Behandlung keine Proben für Follow-up Untersuchungen des Drug-Target-Drug-Komplexes entnommen werden sollen.</p> <p>Es wurden Formulierungen ergänzt um klarzustellen zu welchen Zeitpunkten die Erhebung der Vitalzeichen erfolgen soll.</p> <p>Weitere kleinere Änderungen zur Verbesserung von Verständlichkeit und Konsistenz wurden vorgenommen.</p>  |
| 4                 | Probanden / Patienten                              |  |
| 4a                | Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten | <p><b>Einschlusskriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unterschriebene Einwilligungserklärung</li> <li>• Körpergewicht <math>\geq 40</math> kg bei Screening</li> <li>• Bereitschaft und Fähigkeit an allen Studienvisiten und -prozeduren teilzunehmen</li> <li>• Dokumentierte PNH-Diagnose, bestätigt durch eine mittels hochsensitiver Durchflusszytometrie bestimmte Leukozytenzahl mit einer Granulozyten- bzw. Monozytenklongröße <math>\geq 10</math> % innerhalb von sechs Monaten vor Randomisierung (Arm A und B) oder Studieneinschluss (Arm C)</li> <li>• Impfung gegen <i>Neisseria meningitidis</i> Serotypen A, C, W, und Y &lt; drei Jahre vor Beginn der Studienbehandlung</li> <li>• Impfung gegen <i>Haemophilus influenzae</i> Typ B und <i>Streptococcus pneumoniae</i> gemäß den nationalen Impfempfehlungen</li> <li>• Patienten, die mit einem im jeweiligen Land zugelassenen Vakzin gegen SARS-CoV-2 (unvollständig oder vollständig) geimpft wurden, können drei Tage nach der Impfung randomisiert werden bzw. in die Studie eingeschlossen werden. Patienten ohne Impfung gegen SARS-CoV-2 können ebenfalls an der Studie teilnehmen.</li> <li>• Thrombozytenzahl <math>\geq 30\ 000/\text{mm}^3</math> bei Screening ohne Transfusion innerhalb von sieben Tagen vor Labortest</li> <li>• ANC <math>&gt; 500/\mu\text{l}</math> bei Screening <ul style="list-style-type: none"> <li>○ kurzwirksame Granulozyten-Kolonien stimulierende Faktoren dürfen nicht innerhalb von 14 Tagen vor dem Labortest verabreicht werden</li> <li>○ langwirksame Granulozyten-Kolonien stimulierende Faktoren dürfen nicht innerhalb</li> </ul> </li> </ul> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation   |
|-------------------|------------------|--|
|                   |                  | <p>von 28 Tagen vor dem Labortest verabreicht werden</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten, die andere Therapien erhalten (z. B. Immunsuppressiva, Kortikosteroide, eisenhaltige Präparate, Antikoagulantien, Erythrozyten-stimulierende Substanzen) müssen <math>\geq 28</math> Tage vor Erstverabreichung der Studienmedikation auf einer stabilen Dosis eingestellt sein</li> <li>• Adäquate Leberfunktion: AST und Alanin-Aminotransferase (ALT) <math>\leq 3</math> x ULN bei Screening; kein klinisches Anzeichen bzw. laborchemischer oder radiologischer Hinweis auf eine Zirrhose<br/>AST <math>\leq 3</math> x ULN ist nicht anwendbar auf Patienten mit bekanntem C5-Polymorphismus (z. B. Arg885) und nach Einschätzung des Prüfarztes nicht ausreichend kontrollierter Hämolyse durch Eculizumab oder Ravulizumab</li> <li>• Adäquate Nierenfunktion: Serumkreatinin <math>\leq 2,5</math> x ULN und Kreatininclearance nach Cockcroft-Gault <math>\geq 30</math> ml/min</li> <li>• Frauen im gebärfähigen Alter: sexuelle Abstinenz oder Anwendung einer zuverlässigen Verhütungsmethode (mit einer Fehlerrate <math>&lt; 1</math> % pro Jahr) während der Behandlung sowie bis 46 Wochen nach Erhalt der letzten Crovalimab-Dosis bzw. drei Monate nach der letzten Eculizumab-Dosis (oder länger, je nach länderspezifischem Label)., Bei Vorbehandlung durch andere Arzneimittel (z. B. Ravulizumab) gilt die gemäß länderspezifischem Label vorgeschriebene Zeit.</li> </ul> <p><u>Spezifische Einschlusskriterien in den einzelnen Studienarmen:</u></p> <p><u>Arm A und B (randomisierte Studienarme):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter <math>\geq 18</math> Jahre</li> <li>• Dokumentierte Behandlung mit Eculizumab in der für PNH zugelassenen Dosierung (900 mg Q2W) und einer Behandlungsdauer von mindestens 24 Wochen vor Tag 1</li> <li>• LDH-Wert <math>\leq 1,5</math> x ULN bei Screening</li> </ul> <p><u>Arm C (nicht randomisierter Studienarm):</u></p> <p><i>Pädiatrische Patienten, die gegenwärtig mit Eculizumab behandelt werden</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter <math>&lt; 18</math> Jahre</li> <li>• Dokumentierte Behandlung mit Eculizumab über eine Dauer von mindestens zwölf Wochen vor Tag 1</li> <li>• LDH-Wert <math>\leq 2</math> x ULN bei Screening</li> </ul> <p><i>Patienten jeglichen Alters, die gegenwärtig mit Ravulizumab behandelt werden</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dokumentierte Behandlung mit Ravulizumab über eine Dauer von mindestens 16 Wochen vor Tag 1</li> </ul> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation   |
|-------------------|------------------|--|
|                   |                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• LDH-Wert <math>\leq 2</math> x ULN bei Screening</li> </ul> <p><i>Patienten jeglichen Alters, die gegenwärtig mit Eculizumab in einer höheren als der zugelassenen Dosierung behandelt werden</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dokumentierte Behandlung mit Eculizumab in einer Dosierung von <math>&gt; 900</math> mg und/oder häufiger verabreicht als Q2W mit einer Behandlungsdauer von mindestens zwölf Wochen vor Tag 1</li> <li>• LDH-Wert <math>\leq 2</math> x ULN bei Screening</li> </ul> <p><i>Patienten jeglichen Alters mit bekanntem C5-Polymorphismus</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• bekannter C5-Polymorphismus (z. B. Arg885)</li> <li>• nicht ausreichend kontrollierte Hämolyse durch Eculizumab oder Ravulizumab nach Einschätzung des Prüfarztes</li> </ul> <p><i>Erwachsene Patienten, die gegenwärtig in einer zugelassenen Dosierung mit Eculizumab behandelt werden</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter <math>\geq 18</math> Jahre</li> <li>• Dokumentierte Behandlung mit Eculizumab in der zugelassenen Dosierung für PNH (900 mg Q2W) und einer Behandlungsdauer von mindestens 24 Wochen vor Tag 1</li> <li>• LDH-Wert <math>\leq 1,5</math> x ULN bei Screening</li> </ul> <p><b>Ausschlusskriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• schwerwiegendes unerwünschtes vaskuläres Ereignis (MAVE, Major adverse vascular event) innerhalb von sechs Monaten vor Erstverabreichung der Studienmedikation</li> <li>• Hämoglobinwert vor Studieneinschluss von <math>\leq 7</math> g/dl bzw. Hämoglobinwert zwischen <math>&gt; 7</math> g/dl und <math>\leq 9</math> g/dl und gleichzeitigen Anzeichen und Symptomen einer Anämie: Angina, Synkope, Schwindel, Verwirrtheit, ausgeprägte oder sich verschlechternde Dyspnoe, ausgeprägte oder sich verschlechternde Fatigue, Schlaganfall, transiente ischämische Attacke oder neuauftretende bzw. sich verschlechternde Herzinsuffizienz</li> <li>• Der Hämoglobinwert muss vor der Randomisierung/Teilnahme innerhalb von 5 Tagen vor dem ersten Tag der Woche 1 der Verabreichung der Studienmedikation (d. h. Tag -4 bis Tag 1) gemessen werden. Erfüllt der Patient zu diesem Zeitpunkt nicht die Zulassungskriterien, kann der Patient eine Transfusion mit pRBC erhalten, um die Hämoglobin-Zulassungsgrenze zu erreichen</li> <li>• Allogene Stammzelltransplantation in der Vorgeschichte</li> <li>• Infektion mit Neisseria meningitidis innerhalb von sechs Monaten vor Screening und vor Erstverabreichung der Studienmedikation</li> </ul> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation   |
|-------------------|------------------|--|
|                   |                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bekannte oder Verdacht auf Immunschwäche (z. B. häufige, wiederkehrende Infektionen in der Vorgeschichte)</li> <li>• Bekannte oder Verdacht auf hereditäre Komplementmangel-Erkrankung</li> <li>• Bekannte HIV-Infektion mit einer CD4+-Zellzahl von &lt; 200 Zellen/μL innerhalb von 24 Wochen vor Screening (Patienten mit einer HIV-Infektion und einer CD4+-Zellzahl von &gt; 200 Zellen/μL konnten an der Studie teilnehmen, sofern sie die übrigen Kriterien erfüllten)</li> <li>• Infektion mit Notwendigkeit einer Hospitalisierung oder Behandlung mit systemischen Antibiotika (i.v.) innerhalb von 28 Tagen vor Screening und bis zur Erstverabreichung der Studienmedikation oder orale Antibiotika innerhalb von 14 Tagen vor Screening und bis zur Erstverabreichung der Studienmedikation</li> <li>• Aktive systemische bakterielle, virale Infektion oder Pilzinfektion innerhalb von 14 Tagen vor Erstverabreichung der Studienmedikation</li> <li>• Fieber (<math>\geq 38\text{ °C}</math>) innerhalb von sieben Tagen vor Erstverabreichung der Studienmedikation</li> <li>• Immunisierung mit einem Lebendvakzin innerhalb von einem Monat vor Erstverabreichung der Studienmedikation</li> <li>• Maligne Vorerkrankung innerhalb von fünf Jahren vor Screening und bis zur Erstverabreichung der Studienmedikation mit folgenden Ausnahmen: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Patienten mit kurativ intendierter Behandlung und behandlungsfreier Remission &gt; fünf Jahre vor Erstverabreichung der Studienmedikation</li> <li>○ Patienten mit kurativ behandeltem Basalzellen- oder Plattenepithelkarzinom der Haut oder Zervixkarzinom in situ zu jedem Zeitpunkt vor Erstverabreichung der Studienmedikation</li> <li>○ Patienten mit einem nicht-behandlungsbedürftigem niedriggradigen Prostatakarzinom im Frühstadium (Gleason-Score 6 oder niedriger, Stadium 1 oder 2) zu jedem Zeitpunkt vor Erstverabreichung der Studienmedikation</li> </ul> </li> <li>• Myelodysplastisches Syndrom in der Vorgeschichte mit intermediärem, hohem oder sehr hohem Risiko gemäß IPSS-R</li> <li>• Überempfindlichkeit bzw. allergische oder anaphylaktische Reaktionen auf einen Inhaltsstoff von Crovalimab oder Eculizumab, einschließlich Überempfindlichkeit gegenüber humanen, humanisierten oder murinen monoklonalen Antikörpern oder bekannte Überempfindlichkeit gegenüber einem anderen Bestandteil der Präparate in der Vorgeschichte</li> </ul> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum                                    | Studieninformation   |
|-------------------|---|--|
|                   |   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schwangerschaft, Stillzeit, oder aktiver Kinderwunsch während der Studie, innerhalb von 46 Wochen nach der letzten Dosis von Crovalimab bzw. drei Monate (oder länger, wenn gemäß lokaler Fachinformation erforderlich) nach der letzten Dosis von Eculizumab (Frauen im gebärfähigem Alter müssen einen negativen Serum-Schwangerschaftstest 28 Tage vor Erstverabreichung der Studienmedikation vorlegen)</li> <li>• Teilnahme an einer anderen Studie mit einer Prüfmedikation oder Erhalt jeglicher experimenteller Therapie innerhalb von 28 Tagen vor Screening bzw. fünf Halbwertszeiten dieser Prüfmedikation (Patienten, die an einer interventionellen Studie mit Eculizumab oder Ravulizumab teilnehmen, können eingeschlossen werden, insofern sie die Einschlusskriterien erfüllen und ihre Teilnahme an der vorherigen Studie beenden)</li> <li>• Drogenmissbrauch innerhalb von zwölf Monaten vor Screening (beurteilt durch den Prüfarzt)</li> <li>• Begleiterkrankung bzw. begleitende Behandlung, Prozedur, chirurgischer Eingriff oder abnormaler Laborwert, welcher Einfluss auf die Studiendurchführung hat, ein zusätzliches Risiko für den Patienten darstellt oder nach Beurteilung durch den Prüfarzt eine sichere Teilnahme an der Studie bzw. Beendigung der Studie ausschließt</li> <li>• Splenektomie ≤ sechs Monate vor Screening</li> <li>• Positiver Nachweis auf Hepatitis-B-Oberflächenantigen (HBsAg, <i>Hepatitis-B-surface-Antigen</i>) bei Screening</li> <li>• Positiver Nachweis auf Hepatitis-C-Virus (HCV)-Antikörper bei Screening (seropositive Patienten ohne detektierbare HCV-Ribonukleinsäure (RNA) können an der Studie teilnehmen)</li> <li>• Kryoglobulinämie bei Screening oder in der Vorgeschichte</li> </ul> |
| <b>4b</b>         | Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung | <p>Die Studie wird von der Firma Roche Pharma AG durchgeführt. Die Studie begann am 30. September 2020 mit der Aufnahme des ersten Patienten.</p> <p>Der Zeitpunkt für den primären Datenschnitt war der 16. November 2022. Er erfolgte nach Anpassung des Studienprotokolls (Protokollversion 6) und vorzeitigem Rekrutierungsstopp in die randomisierten Arme A und B parallel zum Zeitpunkt der primären präspezifizierten Wirksamkeitsanalyse in der COMMODORE 2. Zu diesem Zeitpunkt hatten fünf Patienten der COMMODORE 1 noch nicht die 24-wöchige Behandlungsphase abgeschlossen.</p> <p>Am 31. Mai 2023 erfolgte ein weiterer, von der U.S. Food and Drug Administration [FDA] gefordertes Safety Update. Der Datenschnitt vom 12. März 2024 wurde ausschließlich für Publikationszwecke durchgeführt. Beide Datenschnitte waren nicht präspezifiziert.</p>   |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum   | Studieninformation   |               |                          |  |                   |  |             |          |   |               |
|-------------------|--|--|---------------|--------------------------|--|-------------------|--|-------------|----------|---|---------------|
|                   |  | <p>Das voraussichtliche Studienende ist der 01. September 2029</p> <p>An der Studie nehmen insgesamt 70 Studienzentren in 25 Ländern teil:</p> <p>Belgien (3), Brasilien (6), Deutschland (1), Estland (1), Frankreich (2), Griechenland (3), Hong Kong (1), Irland (1), Italien (3), Japan (14), Kanada (1), Korea (4), Niederlande (1), Polen (5), Portugal (1), Saudi Arabien (1), Singapur (1), Spanien (9), Schweden (1), Taiwan (2), Tschechien (1), Türkei (4), Ungarn (1), USA (2), Vereinigtes Königreich (1)</p>   |               |                          |  |                   |  |             |          |   |               |
| 5                 | <p>Interventionen</p> <p>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</p>                    | <p>Die für die Studienteilnahme geeigneten Patienten wurden im Verhältnis 1:1 auf die folgenden Behandlungsarme randomisiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Crovalimab (Arm A)</li> <li>• Eculizumab (Arm B)</li> </ul> <p>Nach einer Behandlungsdauer von 24 Wochen haben die Patienten im Arm B die Möglichkeit, auf die Behandlung mit Crovalimab wechseln.</p> <p>Im nicht randomisierten Arm C werden die Patienten mit Crovalimab behandelt.</p> <p><b><u>Dosierung und Anwendung</u></b></p> <p><b>Arm A und C</b></p> <p>Bei den Patienten der Studie, die Crovalimab erhalten, wird Crovalimab abhängig vom Körpergewicht dosiert. Die Initialdosis Crovalimab wird in der Woche 1 an Tag 1 intravenös (i.v.) verabreicht, gefolgt von vier wöchentlichen s.c. Dosierungen in Woche 1 Tag 2, Woche 2, 3 und 4. Die Erhaltungsdosis Crovalimab beginnt in Woche 5 und wird Q4W über 24 Wochen (primäre Behandlungsphase) und anschließend maximal fünf Jahre (Verlängerungsphase der Behandlung) fortgesetzt. Während der primären Behandlungsphase müssen die s.c. Injektionen in das Abdomen injiziert werden. Ab Woche 25 besteht alternativ auch die Möglichkeit einer Injektion in Oberarm oder Oberschenkel. Crovalimab wird i.v. (als Infusion für die Initialdosis) bzw. s.c. (für die Erhaltungsdosis) nach folgendem Dosierungsschema verabreicht:</p> <table border="1" data-bbox="678 1503 1391 1986"> <thead> <tr> <th data-bbox="678 1503 874 1599">Körpergewicht</th> <th data-bbox="874 1503 1153 1599">Initialdosis (Woche 1–4)</th> <th data-bbox="1153 1503 1391 1599">Erhaltungsdosis (alle 4 Wochen [Q4W] ab Woche 5)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="678 1599 874 1845">≥ 40 bis &lt; 100 kg</td> <td data-bbox="874 1599 1153 1845"> <p><b>Woche 1</b><br/>Tag 1: 1 000 mg i.v.<br/>Tag 2: 340 mg s.c.</p> <p><b>Woche 2, 3 und 4</b><br/>340 mg s.c. (1-mal wöchentlich)</p> </td> <td data-bbox="1153 1599 1391 1845">680 mg s.c.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="678 1845 874 1986">≥ 100 kg</td> <td data-bbox="874 1845 1153 1986"> <p><b>Woche 1</b><br/>Tag 1: 1 500 mg i.v.<br/>Tag 2: 340 mg s.c.</p> </td> <td data-bbox="1153 1845 1391 1986">1 020 mg s.c.</td> </tr> </tbody> </table> | Körpergewicht | Initialdosis (Woche 1–4) | Erhaltungsdosis (alle 4 Wochen [Q4W] ab Woche 5) | ≥ 40 bis < 100 kg | <p><b>Woche 1</b><br/>Tag 1: 1 000 mg i.v.<br/>Tag 2: 340 mg s.c.</p> <p><b>Woche 2, 3 und 4</b><br/>340 mg s.c. (1-mal wöchentlich)</p> | 680 mg s.c. | ≥ 100 kg | <p><b>Woche 1</b><br/>Tag 1: 1 500 mg i.v.<br/>Tag 2: 340 mg s.c.</p> | 1 020 mg s.c. |
| Körpergewicht     | Initialdosis (Woche 1–4)   | Erhaltungsdosis (alle 4 Wochen [Q4W] ab Woche 5)   |               |                          |  |                   |  |             |          |   |               |
| ≥ 40 bis < 100 kg | <p><b>Woche 1</b><br/>Tag 1: 1 000 mg i.v.<br/>Tag 2: 340 mg s.c.</p> <p><b>Woche 2, 3 und 4</b><br/>340 mg s.c. (1-mal wöchentlich)</p> | 680 mg s.c.  |               |                          |  |                   |  |             |          |   |               |
| ≥ 100 kg          | <p><b>Woche 1</b><br/>Tag 1: 1 500 mg i.v.<br/>Tag 2: 340 mg s.c.</p>  | 1 020 mg s.c.  |               |                          |  |                   |  |             |          |   |               |

| Item <sup>a</sup>   | Charakteristikum  | Studieninformation  |  |   |  |   |  |  |
|---|---|---|--|---|--|---|--|--|
|   |   | <table border="1" data-bbox="683 271 1385 434"> <tr> <td data-bbox="683 271 874 371"></td> <td data-bbox="874 271 1153 371">Woche 2, 3 und 4<br/>340 mg s.c. (1-mal wöchentlich)</td> <td data-bbox="1153 271 1385 371"></td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="683 371 1385 434">i.v.: intravenös; kg: Kilogramm; mg: Milligramm; Q4W: alle 4 Wochen, s.c.: subkutan</td> </tr> </table> <p data-bbox="683 479 1393 607">Die Dauer der i.v.-Initialdosis beträgt 60 Minuten (+/- 10 Minuten) bei einer Dosierung von 1 000 mg und 90 Minuten (+/- 10 Minuten) bei einer Dosierung von 1 500 mg mit einer anschließenden Nachbeobachtungszeit von 60 Minuten.</p> <p data-bbox="683 622 1393 853">Nach den ersten drei s.c.-Dosierungen (Tag 2 der Woche 1, Woche 2 und Woche 3) werden die Patienten für 60 Minuten nachbeobachtet. Die ersten fünf s.c.-Dosierungen müssen unter medizinischer Überwachung stattfinden, z. B. in einem Infusionszentrum, einer Klinik oder einem Krankenhaus. Anschließend können geschulte Patienten (≥ 12 Jahre) die s.c.-Dosierungen eigenständig durchführen.</p> <p data-bbox="683 869 1393 996">Rescue-Dosierung: bei Auftreten von PNH assoziierten Anzeichen oder Symptomen konnte nach Maßgabe des Prüfarztes unabhängig vom Körpergewicht zusätzlich eine Dosis von 340 mg Crovalimab (i.v.) verabreicht werden.</p> <p data-bbox="683 1012 1393 1140">Eine Dosisanpassung erfolgt nur in Fällen, in denen sich das Körpergewicht des Patienten um 10 % gegenüber dem Screening-Wert bzw. der letzten Visite ändert und ≥ 100 kg oder &lt; 100 kg liegt.</p> <p data-bbox="683 1155 1393 1386">Patienten mit zwei oder mehreren qualifizierenden intravaskulären Hämolyse-Ereignissen, die innerhalb von 24 Wochen ohne identifizierbaren Auslöser (wie z. B. einen infektiösen Auslöser) auftreten, und Patienten mit anhaltender intravaskulärer Hämolyse, die ebenfalls ohne identifizierbaren Auslöser auftritt, konnten in Absprache mit dem Medical Monitor für eine erhöhte Erhaltungsdosis von Crovalimab in Betracht gezogen werden.</p> <p data-bbox="683 1435 759 1464"><b>Arm B</b></p> <p data-bbox="683 1480 1393 1644">Eculizumab wird gemäß Fachinformation dosiert. Eine Dosisanpassung während der Studie ist nicht erlaubt. Die Behandlung mit Eculizumab soll für 24 Wochen in der zugelassenen Erhaltungsdosis durchgeführt werden, danach besteht die Möglichkeit auf Crovalimab zu wechseln.</p> |  | Woche 2, 3 und 4<br>340 mg s.c. (1-mal wöchentlich) |  | i.v.: intravenös; kg: Kilogramm; mg: Milligramm; Q4W: alle 4 Wochen, s.c.: subkutan |  |  |
|   | Woche 2, 3 und 4<br>340 mg s.c. (1-mal wöchentlich)   |   |  |   |  |   |  |  |
| i.v.: intravenös; kg: Kilogramm; mg: Milligramm; Q4W: alle 4 Wochen, s.c.: subkutan |   |   |  |   |  |   |  |  |
| <b>6</b>  | Zielkriterien   |   |  |   |  |   |  |  |
| <b>6a</b>   | Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. | <p data-bbox="683 1697 815 1727"><b>Studienziel:</b></p> <p data-bbox="683 1742 1377 1800">Die Sicherheit und Verträglichkeit von Crovalimab im Vergleich zu Eculizumab beurteilt anhand folgender Endpunkte:</p> <ul data-bbox="730 1816 1393 1980" style="list-style-type: none"> <li data-bbox="730 1816 1393 1912">• Inzidenz und Schweregrad unerwünschter Ereignisse (UE) nach Klassifikation des National Cancer Institute (NCI), Version 5 (CTCAE v5)</li> <li data-bbox="730 1919 1393 1980">• Veränderung ausgewählter Vitalparameter gegenüber Baseline</li> </ul>   |  |   |  |   |  |  |



| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum   | Studieninformation  |
|-------------------|--|---|
|                   | Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung ausgewählter Laborparameter gegenüber Baseline</li> <li>• Inzidenz und Schweregrad von Reaktionen an der Injektionsstelle, Infusionsbedingte Reaktionen, Überempfindlichkeit und Infektionen (einschließlich Meningokokken-Meningitis)</li> <li>• Inzidenz von UE, die zum Behandlungsabbruch der Studienmedikation führen</li> <li>• Inzidenz und Schweregrad klinischer Manifestationen von DTDC bei Patienten, die von Eculizumab oder Ravulizumab auf Crovalimab wechseln</li> </ul> <p><i>Explorative Wirksamkeitsendpunkte:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prozentuale Veränderung der gemittelten LDH-Werte über die Wochen 21, 23 und 25 gegenüber Baseline (in Arm A und B)</li> <li>• Anteil an Patienten ohne Transfusion ab Baseline bis Woche 25 (nach 24-wöchiger Behandlung). Patienten ohne Transfusion sind definiert als Patienten, die keine Transfusion mit pRBC erhalten haben oder gemäß im Protokoll spezifizierten Richtlinien benötigen.</li> <li>• Anteil an Patienten mit Durchbruchhämolyse ab Baseline bis Woche 25<br/><i>Definition:</i> Durchbruchhämolyse wurde definiert als Neuauftreten oder Verschlechterung von mindestens einem Symptom oder Anzeichen einer intravaskulären Hämolyse (Fatigue, Hämoglobinurie, Abdominalschmerz, Dyspnoe, Anämie [Hämoglobin &lt; 10 g/dl], MAVE, Dysphagie oder erektile Dysfunktion) bei gleichzeitig erhöhtem LDH-Wert von <math>\geq 2 \times</math> ULN nach vorheriger Reduktion des LDH um <math>\leq 1,5 \times</math> ULN unter Behandlung.</li> <li>• Anteil an Patienten mit Stabilisierung des Hämoglobinwertes ab Baseline bis Woche 25<br/><i>Definition:</i> Stabilisierung des Hämoglobinwertes wurde definiert als Vermeidung einer Hämoglobinabnahme von <math>\geq 2</math> g/dl ab Baseline, ohne Transfusion.</li> <li>• Anteil an Patienten mit einem LDH-Wert <math>\leq 1,5 \times</math> ULN bis Woche 25</li> <li>• Anteil an Patienten mit einem LDH-Wert <math>\leq 1 \times</math> ULN bis Woche 25</li> <li>• Anzahl der verabreichten Transfusionen mit pRBC pro Patient zu Woche 25</li> <li>• Anteil an Patienten mit schwerwiegendem unerwünschten vaskulären Ereignis (MAVE) ab Baseline bis Woche 25</li> <li>• Anteil an Patienten, die einen Hämoglobinwert von mindestens 10 g/dl erreichen und ohne eine Transfusion einen Hämoglobinwert von <math>\geq 9</math> g/dl halten</li> </ul> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum  | Studieninformation   |
|-------------------|---|--|
|                   |   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mittlere Veränderung der Fatigue, beurteilt anhand des Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT)-Fatigue ab Baseline bis Woche 25 (für Patienten ab 18 Jahren)</li> <li>• Mittlere Veränderung ab Baseline bis Woche 25 der physischen Funktion, Rollenfunktion und Skalen zur Beurteilung des Allgemeinzustands sowie der Lebensqualität (EORTC, QLQ-C30 und ausgewählten erkrankungsspezifischen Symptomen [Abdominalschmerz, Kopfschmerz, Dyspnoe, Dysphagie, Brustschmerz und erektile Dysfunktion] der EORTC-Item Library [EORTC IL]) ab Baseline bis Woche 25 (für Patienten ab 18 Jahren)</li> <li>• Mittlere Veränderung des Pediatric Quality of Life (PedsQL), Multidimensional fatigue scale (MFS) und der physischen Funktionsskala des PedsQL ab Baseline bis Woche 25 (für Patienten zwischen 8–17 Jahren)</li> <li>• Anteil an Patienten mit einer Präferenz für Crovalimab nach einem Wechsel von Eculizumab bzw. Ravulizumab zu Woche 17 (Arme A und C), beurteilt anhand des Fragebogens zur Patientenpräferenz des Sponsors (für Patienten ab 12 Jahren)</li> <li>• Therapiezufriedenheit mit Crovalimab bzw. Eculizumab, beurteilt mittels Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication-9 (TSQM-9) zu Woche 25 (Mittelwert; für Patienten ab 18 Jahren)</li> </ul> <p><i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL):</i></p> <p>Das explorative Ziel zum Gesundheitszustand ist die Erhebung des Gesundheitszustands von pädiatrischen Patienten (Alter <math>\geq 12</math> bis <math>&lt; 18</math> Jahre) und erwachsenen Patienten (Alter <math>\geq 18</math> Jahre), die mit Crovalimab behandelt wurden im Vergleich zu Patienten, die mit Eculizumab behandelt wurden, basierend auf dem folgenden Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• EuroQoL 5-Dimension Questionnaire, 5-Level Version, Index-basiert (EQ5D-5L) und visuelle Analogskala (VAS) zu spezifizierten Zeitpunkten</li> </ul> |
| <b>6b</b>         | Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung | <p>Das Originalprotokoll vom 13. März 2020 wurde in Bezug auf die Zielkriterien zweimal wie folgt geändert.</p> <p><b>Protokollversion 4 (datiert auf den 16. Juli 2021):</b></p> <p>Der primäre Wirksamkeitsendpunkt wurde auf Anregung der FDA in geändert und wie folgt definiert: prozentuale Veränderung des über Wochen 21, 23 und 25 gemittelten LDH-Wertes gegenüber Baseline</p> <p><b>Protokollversion 6 (datiert auf den 28. September 2022):</b></p> <p>Die Randomisierung in Arm A und B wurde ab Protokollversion 6 zum 02. November 2022 gestoppt. Anstelle der Wirksamkeitsendpunkte wurden die Sicherheitsendpunkte zum primären Ziel der Studie. Die Wirksamkeitsendpunkte wurden zu explorativen Zielen der Studie deklariert, da aufgrund der absehbar</p>   |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum  | Studieninformation   |
|-------------------|---|--|
|                   |   | <p>zu geringen Patientenzahl während der Rekrutierung keine ausreichende statistische Power für die Wirksamkeitsanalyse in den randomisierten Armen zu erwarten war.</p> <p>Nach dem Stopp der Randomisierung in Arme A und B und nach Genehmigung der geänderten Protokollversion 6 wurde eine zusätzliche Kohorte erwachsener Patienten (<math>\geq 18</math> Jahre) aufgenommen, um den Studienzugang für diese Population in einem nicht randomisierten Umfeld fortzusetzen. Die Patienten mussten vor Studienbeginn mindestens 24 Wochen lang Eculizumab in der zugelassenen Dosis erhalten haben.</p>  |
| <b>7</b>          | Fallzahl  |  |
| <b>7a</b>         | Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?   | <p>Die ursprüngliche Fallzahlschätzung in den randomisierten Armen A und B wurde basierend auf den Wirksamkeitsendpunkten durchgeführt. Es sollten 200 Patienten in die Arme A und B randomisiert werden, um das ursprüngliche primäre Studienziel (Nicht-Unterlegenheit von Crovalimab gegenüber Eculizumab) beurteilen zu können.</p> <p>Da die Randomisierung wie bereits erläutert zum 02. November 2022 gestoppt, in diesem Zusammenhang die Wirksamkeitsendpunkte zu explorativen Endpunkten deklariert wurden und entsprechend deskriptiv ausgewertet werden, wurde die ursprüngliche Fallzahlschätzung verworfen. Zum Zeitpunkt des Randomisierungsstopps wurde die Patientenzahl in dem Armen A und B auf ca. 90 Patienten beziffert, im Arm C wurde der Einschluss von etwa 100 Patienten erwartet, so dass insgesamt ca. 190 Patienten in die Studie eingeschlossen werden.</p> |
| <b>7b</b>         | Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch | <p>Eine Zwischenanalyse zur Beurteilung der Wirksamkeit wurde nicht geplant.</p> <p>Kriterien für den vorzeitigen Studienabbruch sind unter anderem:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inzidenz und Schwere der UE in dieser oder anderen Studien indizieren eine potentielle Gesundheitsgefährdung der Patienten</li> <li>• Unzureichende Patientenrekrutierung</li> </ul>   |
| <b>8</b>          | Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge  |  |
| <b>8a</b>         | Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung  | Vor Randomisierungsstopp erfolgte die Randomisierung zentral durch ein webbasiertes interaktives Antwortsystem (IxRS, interactiveVoice/Web Response System).   |
| <b>8b</b>         | Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)   | Vor Randomisierungsstopp erfolgte die Randomisierung in den Armen A und B auf Basis einer Block-Randomisierung-Methode im Verhältnis 1:1 (Crovalimab oder Eculizumab). Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Transfusionshistorie (Erhalt einer Transfusion mit pRBC, verabreicht innerhalb von zwölf Monaten vor Randomisierung, ja vs. nein).   |
| <b>9</b>          | Randomisierung, Geheimhaltung der   | Nach Unterschreiben der Einwilligungserklärung und der Feststellung der Eignung für die Studie erhielt das Studienzentrum  |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum  | Studieninformation   |
|-------------------|---|--|
|                   | Behandlungsfolge (allocation concealment)<br>Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon),<br>Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war                                | die Identifikationsnummer des Patienten sowie dessen Behandlungs-Zuteilung über ein IxRS.  |
| <b>10</b>         | Randomisierung, Durchführung<br>Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?  | Die Zuteilung zur Behandlung erfolgte zentral gemäß der durch das IxRS übermittelten Behandlung.   |
| <b>11</b>         | Verblindung   |  |
| <b>11a</b>        | Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen? | d) Nein<br>e) Nein<br>f) Nein<br><br>Die Studie ist weder für Patienten noch für Prüfarzte verblindet. Um die Integrität der Studie zu wahren, haben die Sponsoren der Studie bis zur primären Analyse keinen Zugang zu den aggregierten Daten je Behandlungsarm.  |
| <b>11b</b>        | Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen   | Nicht relevant.  |
| <b>12</b>         | Statistische Methoden   |  |
| <b>12a</b>        | Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien   | <b>Studienziel:</b><br>Die Analyse der Sicherheitsendpunkte erfolgte deskriptiv. Die Ergebnisse werden für jeden Studienarm separat dargestellt.<br>Die Daten von Patienten in Arm B, welche nach der primären Behandlungsphase von Eculizumab auf Crovalimab wechseln, werden getrennt für den Zeitraum unter der Eculizumab-Behandlung und unter der Crovalimab-Behandlung dargestellt.<br><br>Die Exposition gegenüber der Studienmedikation (Behandlungsdauer, kumulative Dosis, verspätete Dosen, |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum   | Studieninformation   |
|-------------------|--|--|
|                   |  | <p>Dosisunterbrechungen) und die Anzahl an Patienten mit Dosismodifizierung werden zusammenfassend dargestellt.</p> <p>Alle auftretenden UE, werden mit geeignetem Medical dictionary for regulatory activities (MedDRA) Thesaurus Term und Level sowie Schweregrad gemäß NCI CTCAE v5 zusammenfassend dargestellt.</p> <p>Für relevante Laborparameter, Vitalparameter und Elektrokardiogramm werden die mittlere Veränderung gegenüber Baseline und ggf. Shift-Tabellen zusammenfassend dargestellt.</p> <p><b>Explorative Wirksamkeitsendpunkte</b></p> <p>Die Analyse der explorativen Wirksamkeitsendpunkte erfolgte ausschließlich deskriptiv anhand geeigneter zusammenfassender Statistik und mit Darstellung von Tabellen, Listings und Graphen für jeden Behandlungsarm. Anteile werden mit 95 %-KI dargestellt.</p> |
| <b>12b</b>        | Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen  | <p><b>Subgruppenanalysen:</b></p> <p>Subgruppenanalysen klinisch relevanter Subgruppen können für einen deskriptiven Vergleich der explorativen Wirksamkeitsergebnisse durchgeführt werden. A priori wurden keine Subgruppenvariablen festgelegt.</p>  |
| <b>Resultate</b>  |  |  |
| <b>13</b>         | Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)  | Es wird auf das CONSORT-Flussdiagramm unterhalb dieser Tabelle verwiesen.  |
| <b>13a</b>        | Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die<br>a) randomisiert wurden,<br>b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben,<br>c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden | <p><b>Arme A und B (randomisierte Arme):</b></p> <p>d) Crovalimab, n = 45<br/>Eculizumab, n = 44</p> <p>e) Crovalimab, n = 44<br/>Eculizumab, n = 42</p> <p>f) Crovalimab, n = 44<br/>Eculizumab, n = 42</p> <p><b>Arm C (nicht randomisiert):</b></p> <p>d) Nicht zutreffend</p> <p>e) Crovalimab, n = 38 (zum clinical cut-off Datum)</p> <p>f) Crovalimab, n = 38 (zum clinical cut-off Datum)</p>  |
| <b>13b</b>        | Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen   | <p><b>Arme A und B:</b></p> <p><u>Patienten, die die geplante Behandlung nie erhalten haben:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Crovalimab, n = 1 <ul style="list-style-type: none"> <li>– Patientenwunsch (n = 1)</li> </ul> </li> <li>• Eculizumab, n = 2 <ul style="list-style-type: none"> <li>– Patientenwunsch (n = 1)</li> <li>– Entscheidung des Prüfarztes (n = 1)</li> </ul> </li> </ul>   |

| Item <sup>a</sup>   | Charakteristikum   | Studieninformation   |
|---|--|--|
|   |  | <p><u>Patienten, die die Studienbehandlung abgebrochen haben:</u></p> <p>Behandlungsabbruch vor Woche 24</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Crovalimab, n = 0</li> <li>• Eculizumab, n = 2 <ul style="list-style-type: none"> <li>– Protokollverletzung (n = 1)</li> <li>– Andere Gründe (n = 1)</li> </ul> </li> </ul> <p>Behandlungsabbruch in bzw. nach Woche 24</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Crovalimab, n = 2 <ul style="list-style-type: none"> <li>– Tod (n = 1)*</li> <li>– Patientenwunsch (n = 1)</li> </ul> </li> <li>• Eculizumab, n = 3 (nach Switch) <ul style="list-style-type: none"> <li>– UE (n = 1)</li> <li>– Patientenwunsch (n = 1)</li> <li>– Entscheidung des Prüfarztes (n = 1)</li> </ul> </li> </ul> <p>*steht nicht in Verbindung mit Crovalimab</p> <p><b>Arm C:</b></p> <p><u>Patienten, die die Studienbehandlung abgebrochen haben:</u></p> <p>Behandlungsabbruch vor Woche 24</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Crovalimab, n = 4 <ul style="list-style-type: none"> <li>– UE (n = 1)</li> <li>– Patientenwunsch (n = 3)</li> </ul> </li> </ul> <p>Behandlungsabbruch in bzw. nach Woche 24</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Crovalimab, n = 1 <ul style="list-style-type: none"> <li>– Mangelnde Wirksamkeit des Arzneimittels (n = 1)</li> </ul> </li> </ul> |
| <b>14</b>   | Aufnahme / Rekrutierung  |  |
| <b>14a</b>  | Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung | <p>Randomisierung erster Patient: 30. September 2020</p> <p>Ab Woche 25 (nach Abschluss der randomisierten Behandlungsphase) folgt die offene Extensionsphase bis max. fünf Jahre.</p> <p>Bei Abbruch der Studienmedikation oder Beendigung der Extensionsphase folgte eine Follow-Up-Phase zur Überwachung der Verträglichkeit von 46 Wochen bei vorheriger Therapie mit Crovalimab bzw. von zehn Wochen bei vorheriger Therapie mit Eculizumab.</p>  |
| <b>14b</b>  | Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde  | Es handelt sich um eine laufende Studie, die derzeit planmäßig fortgeführt wird.   |
| <p><b>a: nach CONSORT 2010.</b></p> <p>ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; bzw: beziehungsweise; C: Celsius; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; dl: Deziliter; DTDC: Drug-Target-Drug-Komplexe (Drug-target-drug-complex); EQ5D-5L: EuroQoL 5-Dimension Questionnaire; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue; FDA: U.S. Food and Drug Administration; g: Gramm; HbsAg: Hepatitis B Oberflächenantigen (Hepatitis-B-surface-Antigen); ggf.: gegebenenfalls; HCV: Hepatitis-C-Virus; HRQoL: gesundheitsbezogene Lebensqualität (health-related quality of life); IPSS-R: Revised International Prognostic Scoring System; i.v.: intravenös; IxRS: webbasiertes interaktives Antwortsystem (Interactive voice/web response system); KI: Konfidenzintervall; kg: Kilogramm; LDH: Laktatdehydrogenase; MAVe: schwerwiegendes unerwünschtes vasculäres</p> |  |  |

| Item <sup>a</sup>  | Charakteristikum | Studieninformation |
|--|------------------|--------------------|
| Ereignis (Major adverse vascular event); MedDRA: Medical dictionary for regulatory activities; MFS: Multidimensional fatigue scale; mg: Milligramm; min: Minute; ml: Milliliter; mm: Millimeter; NCI: National Cancer Institute; PedsQL: Pediatric Quality of Life; PNH: paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie; pRBC: Erythrozytenkonzentrat (Packed red blood cells); Q2W: alle 2 Wochen; Q4W: alle 4 Wochen; RNA: Ribonukleinsäure; s.c.: subkutan; TSQM-9: Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication-9; UE: unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: Upper limit of normal; VAS: visuelle Analogskala |                  |                    |

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

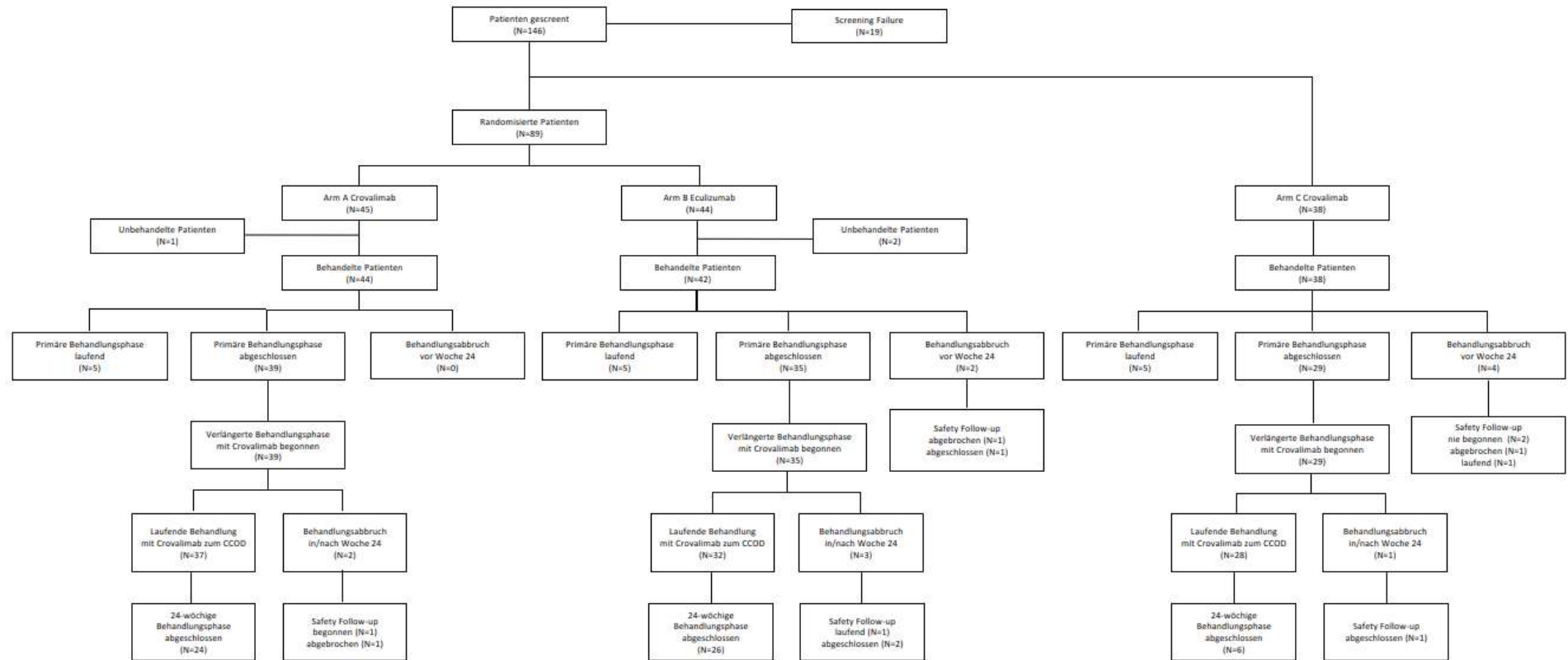


Abbildung 4-8 Patientenfluss der COMMODORE 1-Studie (BO42161)



**Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten**

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

*Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.*

Tabelle 4-70 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für COMMODORE 2-Studie

**Studie:** BO42162 (COMMODORE 2)

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

| Genauere Benennung der Quelle   | Kürzel     |
|---|------------|
| Studienprotokoll, Version 7, 15.09.2023: A PHASE III, RANDOMIZED, OPEN-LABEL, ACTIVE-CONTROLLED, MULTICENTER STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF CROVALIMAB VERSUS ECUZUMAB IN PATIENTS WITH PAROXYSMAL NOCTURNAL HEMOGLOBINURIA (PNH) NOT PREVIOUSLY TREATED WITH COMPLEMENT INHIBITORS          | [CSP] (93) |
| Studienbericht, Version 7, 15.09.2023: A PHASE III, RANDOMIZED, OPEN-LABEL, ACTIVE-CONTROLLED, MULTICENTER STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF CROVALIMAB VERSUS ECUZUMAB IN PATIENTS WITH PAROXYSMAL NOCTURNAL HEMOGLOBINURIA (PNH) NOT PREVIOUSLY TREATED WITH COMPLEMENT INHIBITORS            | [CSR] (63) |
| Statistical Analysis Plan, Version 3, 19.10.2022: A PHASE III, RANDOMIZED, OPEN-LABEL, ACTIVE-CONTROLLED, MULTICENTER STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF CROVALIMAB VERSUS ECUZUMAB IN PATIENTS WITH PAROXYSMAL NOCTURNAL HEMOGLOBINURIA (PNH) NOT PREVIOUSLY TREATED WITH COMPLEMENT INHIBITORS | [SAP] (92) |

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**

**Einstufung als randomisierte Studie**

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---



---

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Randomisierung der Patienten zu einem der beiden Studienarme erfolgt zentral durch ein webbasiertes interaktives Antwortsystem (Voice/Web Response System, IxRS). Die Randomisierung erfolgt stratifiziert auf Basis einer Block-Randomisierung-Methode im Verhältnis 2:1 (Crovalimab oder Eculizumab).

---

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Randomisierung der Patienten zu einem der beiden Studienarme erfolgt zentral durch ein webbasiertes interaktives Antwortsystem (Voice/Web Response System, IxRS).

---

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine offene Studie.

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine offene Studie.

---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

---

**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte, wurden nicht identifiziert.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Von einem relevanten Verzerrungspotenzial ist nicht auszugehen, da eine adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz vorlag, die Gruppenzuteilung verdeckt erfolgte und es weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung gab noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte identifiziert wurden.

---

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:****Endpunkt: Transfusionsvermeidung****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine offene Studie.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse erfolgte gemäß Randomisierung, somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

---

#### 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte, wurden nicht identifiziert.

---

#### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Die Erhebung des Endpunktes Transfusionsvermeidung ist unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren erfolgt. Entsprechend kann von einer unverzerrten Bewertung ausgegangen werden. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte, wurden nicht identifiziert. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

---

#### Endpunkt: Durchbruchhämolyse

##### 1. Verblindung der Endpunkterheber

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine offene Studie.

---

##### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse erfolgte gemäß Randomisierung, somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.

---

##### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

---

#### 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte, wurden nicht identifiziert.

---

#### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Die Erhebung des Endpunktes Durchbruchhämolyse ist unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren erfolgt. Entsprechend kann von einer unverzerrten Bewertung ausgegangen werden. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte, wurden nicht identifiziert. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

---

#### Endpunkt: FACIT-Fatigue

##### 1. Verblindung der Endpunkterheber

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine offene Studie.

---

##### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse erfolgte gemäß Randomisierung, somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.

---

##### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Aufgrund der fehlenden Verblindung kann eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden.

---

**Endpunkt: EQ-5D VAS****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine offene Studie.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse erfolgte gemäß Randomisierung, somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte, wurden nicht identifiziert.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig  hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Aufgrund der fehlenden Verblindung kann eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden.

---

**Endpunkt: EORTC QLQ-C30**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja  unklar  nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine offene Studie.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja  unklar  nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse erfolgte gemäß Randomisierung, somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja  unklar  nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja  nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig  hoch



Begründung für die Einstufung:

---

Aufgrund der fehlenden Verblindung kann eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden.

---

### Endpunkt: Gesamtüberleben

#### 1. Verblindung der Endpunkterheber

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine offene Studie.

---

#### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse erfolgte gemäß Randomisierung, somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.

---

#### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

---

#### 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte, wurden nicht identifiziert.

---

#### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Die Erhebung des Endpunktes Gesamtüberleben ist unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren erfolgt. Entsprechend kann von einer unverzerrten Bewertung ausgegangen werden. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte, wurden nicht identifiziert. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

---

**Endpunkt: Schwere unerwünschte vaskuläre Ereignisse (MAVE)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine offene Studie.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse erfolgte gemäß Randomisierung, somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte, wurden nicht identifiziert.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Die Erhebung des Endpunktes Schwere unerwünschte vaskuläre Ereignisse (MAVE) ist unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren erfolgt. Entsprechend kann von einer unverzerrten Bewertung ausgegangen werden. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte, wurden nicht identifiziert. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

---

**Endpunkt: Verträglichkeit (unerwünschte Ereignisse)****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine offene Studie.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Eine Auswertung der Safety-Endpunkte mittels des ITT-Prinzips ist nicht lege artis und würde auch der Intention der Safety-Analyse widersprechen. Die vollständige Auswertung der sicherheitsbezogenen Ereignisse erfolgte gemäß internationaler Standards für die Verträglichkeitspopulation. Sie bezog sich auf alle Patienten, die „as treated“ ausgewertet wurden. Die Vorgehensweise bei der Sicherheitsauswertung wird als adäquat beurteilt.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte, wurden nicht identifiziert.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Aufgrund der fehlenden Verblindung kann eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden.

**Studie:** BO42161 (COMMODORE 1)

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

| Genauere Benennung der Quelle   | Kürzel     |
|---|------------|
| Studienprotokoll, Version 7, 15.09.2022: 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          | [CSP] (94) |
| Studienbericht, Version 7, 09.05.2023: 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.           | [CSR] (74) |
| Statistical Analysis Plan, Version 3, 19.10.2022: 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 | [SAP] (95) |

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**

**Einstufung als randomisierte Studie**

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Randomisierung der Patienten zu einem der beiden Studienarme erfolgt zentral durch ein webbasiertes interaktives Antwortsystem (Voice/Web Response System,

IxRS). Die Randomisierung erfolgt stratifiziert auf Basis einer Block-Randomisierung-Methode im Verhältnis 1:1 (Crovalimab oder Eculizumab).

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung der Patienten zu einem der beiden Studienarme erfolgt zentral durch ein webbasiertes interaktives Antwortsystem (Voice/Web Response System, IxRS).

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**

**Patient:**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

---

**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Sonstige Aspekte sind die frühzeitige Beendigung der Randomisierung und der daraus resultierende explorative Charakter der Studie. Es wird davon ausgegangen, dass dies nicht zu einem hohen Verzerrungspotenzial der Studie führt.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Von einem relevanten Verzerrungspotenzial ist nicht auszugehen, da eine adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz vorlag, die Gruppenzuteilung verdeckt erfolgte und es weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung gab noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte identifiziert wurden.

---

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**

**Endpunkt: Transfusionsvermeidung**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine offene Studie.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse erfolgte gemäß Randomisierung, somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte, wurden nicht identifiziert.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Die Erhebung des Endpunktes Transfusionsvermeidung ist unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren erfolgt. Entsprechend kann von einer unverzerrten Bewertung ausgegangen werden. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte, wurden nicht identifiziert. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

---

**Endpunkt: Durchbruchhämolyse****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine offene Studie.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse erfolgte gemäß Randomisierung, somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte, wurden nicht identifiziert.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Die Erhebung des Endpunktes Durchbruchhämolyse ist unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren erfolgt. Entsprechend kann von einer unverzerrten Bewertung ausgegangen werden. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte, wurden nicht identifiziert. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

---

**Endpunkt: FACIT-Fatigue**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine offene Studie.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse erfolgte gemäß Randomisierung, somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

---



**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja  neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte, wurden nicht identifiziert.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig  hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Aufgrund der fehlenden Verblindung kann eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden.

---

**Endpunkt: EQ-5D VAS****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja  unklar  neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine offene Studie.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja  unklar  neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse erfolgte gemäß Randomisierung, somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja  unklar  neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja  neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte, wurden nicht identifiziert.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig  hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Aufgrund der fehlenden Verblindung kann eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden.

---

**Endpunkt: EORTC QLQ-C30****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja  unklar  nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine offene Studie.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja  unklar  nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse erfolgte gemäß Randomisierung, somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja  unklar  nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja  nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte, wurden nicht identifiziert.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig  hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Aufgrund der fehlenden Verblindung kann eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden.

---

**Endpunkt: Gesamtüberleben****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine offene Studie.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse erfolgte gemäß Randomisierung, somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte, wurden nicht identifiziert.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Die Erhebung des Endpunktes Gesamtüberleben ist unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren erfolgt. Entsprechend kann von einer unverzerrten Bewertung ausgegangen werden. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte, wurden nicht identifiziert. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

---

**Endpunkt: Schwere unerwünschte vaskuläre Ereignisse (MAVE)****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine offene Studie.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen in der Analyse erfolgte gemäß Randomisierung, somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte, wurden nicht identifiziert.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Die Erhebung des Endpunktes Schwere unerwünschte vaskuläre Ereignisse (MAVE) ist unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren erfolgt. Entsprechend kann von einer unverzerrten Bewertung ausgegangen werden. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte, wurden nicht identifiziert. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

---

**Endpunkt: Verträglichkeit (unerwünschte Ereignisse)**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine offene Studie.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Eine Auswertung der Safety-Endpunkte mittels des ITT-Prinzips ist nicht lege artis und würde auch der Intention der Safety-Analyse widersprechen. Die vollständige Auswertung der sicherheitsbezogenen Ereignisse erfolgte gemäß internationaler Standards für die Verträglichkeitspopulation. Sie bezog sich auf alle Patienten, die „as treated“ ausgewertet wurden. Die Vorgehensweise bei der Sicherheitsauswertung wird als adäquat beurteilt.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte, wurden nicht identifiziert.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Aufgrund der fehlenden Verblindung kann eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden.

---

## **Anhang 4-G: Analyseergebnisse und Abbildungen**

Anhang 4-G wurde als separates Dokument eingereicht.