

Crovalimab (paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie)

Addendum zum Projekt A24-94
(Dossierbewertung)

A horizontal bar composed of 18 colored segments in various shades of blue and grey. A dark blue segment in the middle contains the word 'ADDENDUM' in white capital letters.

ADDENDUM

Projekt: A25-12

Version: 1.0

Stand: 14.02.2025

IQWiG-Berichte – Nr. 1938

DOI: 10.60584/A25-12

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Crovalimab (paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie) – Addendum zum Projekt A24-94

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

28.01.2025

Interne Projektnummer

A25-12

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A25-12>

Anschrift des Herausgebers

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Crovalimab (paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie); Addendum zum Projekt A24-94 (Dossierbewertung) [online]. 2025 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-12>.

Schlagwörter

Crovalimab, Hämoglobinurie – Paroxysmale, Nutzenbewertung, NCT04432584, NCT04434092

Keywords

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

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Michael Köhler
- Katharina Hirsch
- Katrin Nink
- Sabine Ostlender
- Katharina Wölke

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abbildungsverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis.....	vii
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Bewertung der Studie COMMODORE 1 auf Basis der korrigierten Auswertungen.....	2
2.1.1 Studiencharakteristika.....	2
2.1.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	5
2.1.2.1 Eingeschlossene Endpunkte.....	5
2.1.2.2 Verzerrungspotenzial.....	6
2.1.2.3 Ergebnisse	8
2.1.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	13
2.1.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	13
2.1.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	13
2.1.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen.....	16
2.2 Zusammenfassung.....	16
3 Literatur	18
Anhang A Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben in der Studie COMMODORE 1 (Fragestellung 2: klinisch stabil, nach mindestens 6 Monaten Behandlung mit einem C5-Inhibitor)	19
Anhang B MMRM-Analysen für die Endpunkte FACIT-Fatigue und EQ-5D VAS in der Studie COMMODORE 1 (Fragestellung 2: klinisch stabil, nach mindestens 6 Monaten Behandlung mit einem C5-Inhibitor)	20
Anhang C Ergebnisse zu Nebenwirkungen	21

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Crovalimab vs. Eculizumab (Fragestellung 2: klinisch stabil, nach mindestens 6 Monaten Behandlung mit einem C5-Inhibitor).....	3
Tabelle 2: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Crovalimab vs. Eculizumab (Fragestellung 2: klinisch stabil, nach mindestens 6 Monaten Behandlung mit einem C5-Inhibitor)	5
Tabelle 3: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Crovalimab vs. Eculizumab (Fragestellung 2: klinisch stabil, nach mindestens 6 Monaten Behandlung mit einem C5-Inhibitor).....	7
Tabelle 4: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Crovalimab vs. Eculizumab (Fragestellung 2: klinisch stabil, nach mindestens 6 Monaten Behandlung mit einem C5-Inhibitor).....	9
Tabelle 5: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Crovalimab vs. Eculizumab (Fragestellung 2: klinisch stabil, nach mindestens 6 Monaten Behandlung mit einem C5-Inhibitor).....	14
Tabelle 6: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Crovalimab im Vergleich zu Eculizumab (Fragestellung 2: klinisch stabil, nach mindestens 6 Monaten Behandlung mit einem C5-Inhibitor)	16
Tabelle 7: Crovalimab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	17
Tabelle 8: Ergebnisse (Morbidität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Crovalimab vs. Eculizumab (Fragestellung 2: klinisch stabil, nach mindestens 6 Monaten Behandlung mit einem C5-Inhibitor)	20
Tabelle 9: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Crovalimab vs. Eculizumab (Fragestellung 2: klinisch stabil, nach mindestens 6 Monaten Behandlung mit einem C5-Inhibitor).....	22
Tabelle 10: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Crovalimab vs. Eculizumab (Fragestellung 2: klinisch stabil, nach mindestens 6 Monaten Behandlung mit einem C5-Inhibitor).....	23
Tabelle 11: Häufige schwere UEs (CTCAE \geq 3) – RCT, direkter Vergleich: Crovalimab vs. Eculizumab (Fragestellung 2: klinisch stabil, nach mindestens 6 Monaten Behandlung mit einem C5-Inhibitor)	23

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtmortalität, Studie COMMODORE 1 (Fragestellung 2: klinisch stabil, nach mindestens 6 Monaten Behandlung mit einem C5-Inhibitor)	19

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
C5	Komplementkomponente 5
CTCAE	Common Terminology Criteria for adverse Events
FACIT	Functional Assessment of chronic Illness Therapy
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LDH	Laktatdehydrogenase
MAVE	Major adverse vascular Event (schweres unerwünschtes vaskuläres Ereignis)
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
MMRM	Mixed Effect Model repeated Measures (gemischtes Modell mit Messwiederholungen)
PNH	Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
ULN	Upper Limit of Normal (obere Grenze des Normbereichs)
VAS	Visual analog Scale (visuelle Analogskala)

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 28.01.2025 mit ergänzenden Bewertungen zum Projekt A24-94 (Crovalimab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Der Auftrag umfasst die Bewertung der vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) im Stellungnahmeverfahren sowie im Nachgang der mündlichen Anhörung vorgelegten korrigierten Auswertung der Studie COMMODORE 1 [2,3] unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier [4].

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung

Der pU hat in seiner Stellungnahme alle bereits im Dossier vorgelegten Auswertungen der Studie COMMODORE 1 zur Fragestellung 2 der Nutzenbewertung (Erwachsene und pädiatrische Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von ≥ 40 kg mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie [PNH], die einen Inhibitor der Komplementkomponente 5 (C5) seit ≥ 6 Monaten erhalten und klinisch stabil sind) in korrigierter Form erneut eingereicht [2].

In seiner Stellungnahme und in der mündlichen Anhörung hat der pU angegeben, dass bei der Überprüfung eines Kritikpunkts aus der Dossierbewertung A24-94 hinsichtlich unerklärter Zensierungen für den Endpunkt Gesamtmortalität festgestellt wurde, dass sämtliche für die Nutzenbewertung erstellten Analysen der Studie COMMODORE 1 fehlerhaft gewesen seien. Es handele sich um einen Programmierfehler, wodurch die den Analysen zugrunde liegenden Programme nicht mit dem vollständigen Datenbereich verknüpft wurden. Dadurch seien versehentlich Datensätze verwendet worden, welche nicht sämtliche Datenbereinigungsaktivitäten durchlaufen hatten und für welche noch zusätzliche Daten aus der vergleichenden Phase gesammelt wurden [2,3,5]. Konsequenz dieses Fehlers war laut Angabe des pU, dass für die Dossierbewertung irrtümlich Auswertungen zum Datenschnitt vom 16.11.2022 vorgelegt wurden.

Mit den im Rahmen der Stellungnahme eingereichten Daten liegen damit gemäß Angaben des pU erstmals korrekte Auswertung mit Datenstand vom 31.05.2023 vor. Diese Auswertungen sind für die vorliegende Bewertung relevant [4].

Änderungen, die sich an einzelnen Stellen bei den Patientencharakteristika im Vergleich zu den mit der Dossierbewertung vorgelegten Auswertungen ergeben, sind laut den Ausführungen des pU in der mündlichen Anhörung [5] auf ein Data-Cleaning zurückzuführen, das nach dem Datenschnitt vom 16.11.2022 stattgefunden hat.

Die Auswertungen der Studie COMMODORE 2 für Fragestellung 1 der Nutzenbewertung (Erwachsene und pädiatrische Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von ≥ 40 kg mit PNH mit einer hohen Krankheitsaktivität gekennzeichnet durch klinische Symptome einer Hämolyse) waren von diesem Fehler nicht betroffen. Für Fragestellung 1 liegen somit keine neuen Daten vor.

2.1 Bewertung der Studie COMMODORE 1 auf Basis der korrigierten Auswertungen

2.1.1 Studiencharakteristika

Die Beschreibung der Studie COMMODORE 1 findet sich in der Dossierbewertung A24-94 [1].

Studienverlauf und Datenschnitte

Eine umfassende Beschreibung des Studienverlaufs und der vorliegenden Datenschnitte für die Studie COMMODORE 1 findet sich in der Dossierbewertung A24-94 [1]. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird die korrigierte Auswertung mit Datenstand 31.05.2023 herangezogen.

Patientencharakteristika in der Studie COMMODORE 1

Tabelle 1 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 1: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Crovalimab vs. Eculizumab (Fragestellung 2: klinisch stabil, nach mindestens 6 Monaten Behandlung mit einem C5-Inhibitor) (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Crovalimab N ^a = 44	Eculizumab N ^a = 42
COMMODORE 1		
Alter [Jahre], MW (SD)	45 (16)	50 (15)
Geschlecht [w / m], %	55 / 45	50 / 50
Abstammung, n (%)		
asiatisch	9 (21)	7 (17)
dunkelhäutig oder afroamerikanisch	2 (5)	1 (2)
kaukasisch	33 (75)	30 (71)
unbekannt	0 (0)	4 (10)
Zeit zwischen Diagnose und Studienbeginn [Jahre], Median [Min; Max]	7,0 [1,6; 26,8]	10,4 [0,8; 26,5]
Patientinnen und Patienten mit PNH-assoziierten Erkrankungen in der Vorgeschichte, n (%)		
Aplastische Anämie	15 (34)	15 (36)
Niereninsuffizienz	7 (16)	7 (17)
Patientinnen und Patienten mit einem schweren unerwünschten vaskulären Ereignis (MAVE) in der Vorgeschichte, n (%)	10 (23)	9 (21)
PNH-Klongröße (%) zu Studienbeginn, MW (SD)		
PNH-Klongröße (%) Erythrozyten	50,1 (30,9)	56,0 (33,2)
PNH-Klongröße (%) Granulozyten	54,9 (28,5)	62,3 (29,5)
PNH-Klongröße (%) Monozyten	80,8 (22,1)	87,0 (21,5)
LDH-Wert (x ULN) zu Studienbeginn, MW (SD)	1,1 (0,3)	1,0 (0,2)
Hämoglobinwert (g/L) zu Studienbeginn, MW (SD)	109,7 (20,0)	107,3 (17,7)

Tabelle 1: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Crovalimab vs. Eculizumab (Fragestellung 2: klinisch stabil, nach mindestens 6 Monaten Behandlung mit einem C5-Inhibitor) (mehrsseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Crovalimab N ^a = 44	Eculizumab N ^a = 42
Patientinnen und Patienten mit Erhalt von Erythrozytenkonzentraten innerhalb von 12 Monaten vor Screening, n (%) ^b	10 (23)	10 (24)
Anzahl verabreichter EK-Einheiten innerhalb von 12 Monaten vor Screening, n (%)		
0	33 (77)	32 (76)
> 0 bis < 4	4 (9)	2 (5)
≥ 4 bis < 14	4 (9)	5 (12)
≥ 14	2 (5)	3 (7)
Anzahl verabreichter Erythrozytenkonzentrate innerhalb von 12 Monaten vor Screening, Median [Min; Max]	0 [0; 14]	0 [0; 24]
Therapieabbruch (randomisierte Behandlungsphase), n (%) ^{c, d}	k. A.	k. A.
Studienabbruch (gesamte Studiendauer), n (%) ^e	2 (4,5)	2 (4,8)
<p>a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 Dosis der jeweiligen Behandlung erhalten haben und für die mindestens ein gültiger LDH-Wert durch das Zentrallabor vorlag, der nach der ersten i. v. Infusion im Rahmen der geplanten Behandlung erhoben wurde.</p> <p>b. Diskrepanz zur Angabe als Stratifizierungsfaktor: Für den Stratifizierungsfaktor werden 12 vs. 10 Patientinnen und Patienten mit EK-Transfusionen angegeben.</p> <p>c. 2,2 % vs. 4,5 % der randomisierten Patientinnen und Patienten haben gemäß den Angaben im Dossier [4] nie die Therapie begonnen.</p> <p>d. keine Angabe für die Auswertung zum Zeitpunkt des Tag-120-Sicherheits-Updates (31.05.2023); Zum Datenschnitt vom 16.11.2022 haben gemäß den Angaben im Dossier 0 vs. 2 (4,8 %) Patientinnen und Patienten die Behandlung vor Woche 24 abgebrochen. Bezogen auf die gesamte Studiendauer brachen bis zur Auswertung vom 31.05.2023 2 (4,5 %) vs. 7 (16,7 %) Patientinnen und Patienten die Therapie ab.</p> <p>e. Für die randomisierte Studienphase liegen keine Angaben vor.</p> <p>EK: Erythrozytenkonzentrat; i. v.: intravenös; LDH: Laktatdehydrogenase; m: männlich; MAVE: schweres unerwünschtes vasculäres Ereignis; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PNH: paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; ULN: obere Grenze des Normbereichs; w: weiblich</p>		

Die Patientencharakteristika entsprechen weitgehend den Angaben in der Dossierbewertung. Die Patientencharakteristika in der Studie COMMODORE 1 waren zwischen den Studienarmen weitgehend vergleichbar. Eine umfassende Beschreibung der Patientencharakteristika findet sich in der Dossierbewertung A24-94 [1]. Kleinere Abweichungen gegenüber der Dossierbewertung ergeben sich bei einzelnen Angaben etwa zur Zeit zwischen Diagnose und Studienbeginn oder der Klongröße. Der pU hat hierzu angegeben, dass dies auf ein Data-Cleaning zurückzuführen sei (siehe Kapitel 2).

Für die Auswertungen zum Tag-120-Sicherheits-Update vom 31.05.2023 liegen weiterhin keine Angaben dazu vor, wie viele Patientinnen und Patienten die Behandlung während der randomisierten Studienphase abgebrochen haben. Zum selben Auswertungszeitpunkt summieren sich die Studienabbrüche für die gesamte Studiendauer auf 2 vs. 2 Patientinnen und Patienten (4,5 % vs. 4,8 %).

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 2 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

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

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

RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingeschätzt. Diese Einschätzung unterscheidet sich von der Dossierbewertung A24-94, in der das Verzerrungspotenzial aufgrund unerklärter Zensurierungen im Studienverlauf für den Endpunkt Gesamtmortalität als hoch bewertet wurde [1]. Die mit der Stellungnahme vorgelegten korrigierten Kaplan-Meier-Kurven zur Gesamtmortalität zeigen keine unerklärten Zensurierungen mehr (siehe Anhang A).

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Angaben des pU zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse sind in der Dossierbewertung A24-94 beschrieben [1].

2.1.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.1.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

Die ausführliche Beschreibung der Endpunkte der Studie COMMODORE 1 findet sich in der Dossierbewertung A24-94 [1].

Für die Endpunkte Fatigue (erhoben über Functional Assessment of chronic Illness Therapy [FACIT]-Fatigue) und Gesundheitszustand (erhoben über die visuelle Analogskala [VAS] des

EQ-5D) wurde in der Dossierbewertung A24-94 beschrieben, dass für die vorliegende Fragestellung, in der Patientinnen und Patienten bereits klinisch stabil sind, Responderanalysen zur Verschlechterung gegenüber Studienbeginn sinnvoll wären. Diese Analysen könnten Informationen darüber liefern, wie viele Patientinnen und Patienten das Therapieziel, die Erkrankung weiterhin stabil zu halten oder eine Verbesserung zu erzielen, nicht erreichen. Eine solche Operationalisierung lag jedoch weder im Dossier vor, noch hat der pU eine solche in der Stellungnahme vorgelegt. Der pU stellt jedoch in seiner Stellungnahme (wie auch im Dossier) Mixed-Effect-Model-repeated-Measures(MMRM)-Analysen dar. Diese Analysen, in denen alle Werte der Patientinnen und Patienten eingehen, zeigen einen konsistenten Effekt zu den Responderanalysen. Daher ist nicht davon auszugehen, dass eine Auswertung zur „Verschlechterung“ zu abweichenden Ergebnissen führen würde (siehe ergänzende Darstellung in Anhang B).

2.1.2.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 3 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 3: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Crovalimab vs. Eculizumab (Fragestellung 2: klinisch stabil, nach mindestens 6 Monaten Behandlung mit einem C5-Inhibitor)

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

a. Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenen UEs.
 b. Definiert als der Anteil der Patientinnen und Patienten, die von Studienbeginn bis Woche 25 keine Transfusion mit Erythrozytenkonzentrat erhalten haben und die gemäß der im Protokoll spezifizierten Richtlinien keine Transfusion benötigen haben.
 c. definiert als Auftreten eines der folgenden Ereignisse: Thrombophlebitis / tiefe Venenthrombose, Lungenembolie, Myokardinfarkt, transitorische ischämische Attacke (TIA), instabile Angina Pectoris, Nierenvenenthrombose, akuter peripherer Gefäßverschluss (pAVK), mesenteriale / viszerale Venenthrombose oder -infarkt, mesenteriale / viszerale arterielle Thrombose oder Infarkt, Lebervenen- / Pfortaderthrombose (Budd-Chiari-Syndrom), zerebraler Arterienverschluss / Schlaganfall, zerebraler Venenverschluss, Nierenthrombose, Gangrän (nicht traumatisch, nicht diabetisch), Amputation (nicht traumatisch, nicht diabetisch), dermale Thrombose, sonstige
 d. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3.
 e. operationalisiert als UEs mit dem MedDRA-PT Typ-III-Allergie
 f. operationalisiert als UEs der MedDRA-SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen
 g. fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung
 h. Großer Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (> 5 Prozentpunkte) hinsichtlich des Anteils an Patientinnen und Patienten, die nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden.
 i. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt I 3.2.1 der Dossierbewertung A24-94 [1]
 j. fehlende Verblindung bei subjektiver Entscheidung zum Therapieabbruch

CTCAE: Common Terminology Criteria for adverse Events; FACIT-Fatigue: Functional Assessment of chronic Illness Therapy-Fatigue; H: hoch; MAVE: schweres unerwünschtes vaskuläres Ereignis; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: niedrig; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

Für die Ergebnisse der Endpunkte Gesamtmortalität, MAVE, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs), schwere UEs und Infektionen (UEs) wird das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

Für die Ergebnisse der Endpunkte Transfusionsvermeidung, Fatigue, Gesundheitszustand, Abbruch wegen UEs und Typ-III-Hypersensitivitätsreaktionen (UEs) wird das Verzerrungspotenzial aufgrund subjektiver Endpunkterhebung bei fehlender Verblindung als hoch eingeschätzt. Für die patientenberichteten Endpunkte Fatigue und Gesundheitszustand zeigt sich zudem ein großer Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (> 5 Prozentpunkte) hinsichtlich des Anteils an Patientinnen und Patienten, die nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden.

2.1.2.3 Ergebnisse

Tabelle 4 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Crovalimab mit Eculizumab bei Patientinnen und Patienten mit PNH, die nach mindestens 6 Monaten Behandlung mit einem C5-Inhibitor klinisch stabil sind, zusammen. Die Daten aus der Stellungnahme des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Für die Nebenwirkungsendpunkte verwendet der pU trotz des geringen Stichprobenumfangs ein asymptotisches Testverfahren (Wald-Test), ein exaktes Testverfahren (CSZ-Test) führt hier jedoch zu valideren Ergebnissen und wird daher als adäquater angesehen [6]. Entsprechend wurden wie bereits in der Dossierbewertung eigene Berechnungen durchgeführt.

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

Tabelle 4: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Crovalimab vs. Eculizumab (Fragestellung 2: klinisch stabil, nach mindestens 6 Monaten Behandlung mit einem C5-Inhibitor) (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Crovalimab		Eculizumab		Crovalimab vs. Eculizumab
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
COMMODORE 1					
Mortalität					
Gesamtmortalität ^a	44	0 (0)	42	0 (0)	–
Morbidität					
Transfusionsvermeidung ^b	44	35 (79,5)	42	34 (81,0)	0,98 [0,80; 1,21]; 0,913 ^c
MAVE ^d	44	0 (0)	42	1 (2,4)	0,32 [0,01; 7,61]; 0,363 ^c
Fatigue (FACIT-Fatigue – Verbesserung ^e)	43	10 (23,3)	37	1 (2,7)	8,60 [1,16; 64,10]; 0,008 ^c
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS – Verbesserung ^f)	43	11 (25,6)	37	7 (18,9)	1,35 [0,58; 3,13]; 0,591 ^c
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	keine geeigneten Daten ^g				
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)	44	35 (79,5)	42	28 (66,7)	–
SUEs	44	6 (13,6)	42	1 (2,4)	5,73 [0,72; 45,59]; 0,066 ^h
schwere UEs ⁱ	44	8 (18,2)	42	1 (2,4)	7,64 [0,998; 58,46]; 0,018 ^{h,j}
Abbruch wegen UEs	44	0 (0)	42	0 (0)	–
Typ-III-Hypersensitivitäts- reaktion ^k (Typ-III-Allergie [PT, UEs])	44	7 (15,9)	42	0 (0)	– ^l ; 0,007 ^h
Reaktionen an der Injektionsstelle ^m	keine geeigneten Daten ^g				
Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion ^m	keine geeigneten Daten ^g				
Infektionen ^{m,n} (Infektionen und parasitäre Erkrankungen [SOC, UEs])	44	19 (43,2)	42	17 (40,5)	1,07 [0,65; 1,76]; 0,827 ^h

Tabelle 4: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Crovalimab vs. Eculizumab (Fragestellung 2: klinisch stabil, nach mindestens 6 Monaten Behandlung mit einem C5-Inhibitor) (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Crovalimab		Eculizumab		Crovalimab vs. Eculizumab RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<p>a. Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenen UEs.</p> <p>b. Definiert als der Anteil der Patientinnen und Patienten, die von Studienbeginn bis Woche 25 keine Transfusion mit Erythrozytenkonzentrat erhalten haben und die gemäß der im Protokoll spezifizierten Richtlinien keine Transfusion benötigt haben.</p> <p>c. eigene Berechnung von RR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test CSZ-Methode nach [6]); Der pU legt p-Werte für das Effektmaß gewichtete Risikoreduktion vor, diese sind für die Nutzenbewertung nicht relevant.</p> <p>d. Definiert als Auftreten eines der folgenden Ereignisse: Thrombophlebitis / tiefe Venenthrombose Lungenembolie, Myokardinfarkt, transitorische ischämische Attacke (TIA), instabile Angina Pectoris, Nierenvenenthrombose, akuter peripherer Gefäßverschluss, mesenteriale / viszerale Venenthrombose oder -infarkt, mesenteriale / viszerale arterielle Thrombose oder Infarkt, Lebervenen- / Pfortaderthrombose (Budd-Chiari-Syndrom), zerebraler Arterienverschluss / Schlaganfall, zerebraler Venenverschluss, Nierenarterienthrombose, Gangrän (nicht traumatisch, nicht diabetisch), Amputation (nicht traumatisch, nicht diabetisch), dermale Thrombose, sonstige</p> <p>e. Eine Zunahme des Scores um ≥ 8 Punkte zu Woche 25 im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 52).</p> <p>f. Eine Abnahme des Scores um ≥ 15 Punkte zu Woche 25 im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100).</p> <p>g. zur Begründung siehe Abschnitt I 3.2.1 der Dossierbewertung A24-94 [1]</p> <p>h. eigene Berechnungen, p-Wert unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [6])</p> <p>i. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3</p> <p>j. Diskrepanz zwischen p-Wert (exakt) und KI (asymptotisch) aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden</p> <p>k. gemäß Studienprotokoll als UE von besonderem Interesse (AESI) prädefiniert</p> <p>l. keine Darstellung von Effektschätzung und KI, da nicht informativ</p> <p>m. In der Studie als „ausgewähltes UE“ (selected AE) dargestellt.</p> <p>n. darunter keine Fälle von Meningokokken-Meningitis</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for adverse Events; FACIT-Fatigue: Functional Assessment of chronic Illness Therapy-Fatigue; KI: Konfidenzintervall; MAVE: Major Adverse Vascular Event; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>					

Auf Basis der verfügbaren Informationen können für die Endpunkte Gesamtmortalität, MAVE, SUEs, schwere UEs und Infektionen (UEs) maximal Hinweise und für die Endpunkte Transfusionsvermeidung, Fatigue, Gesundheitszustand, Abbruch wegen UEs und Typ-III-Hypersensitivitätsreaktionen (UEs) aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Mortalität

Gesamtmortalität

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

Morbidität

Transfusionsvermeidung

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

MAVE

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

Fatigue (erhoben mittels FACIT-Fatigue)

Für den Endpunkt Fatigue (erhoben mittels FACIT-Fatigue) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Crovalimab. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Crovalimab im Vergleich zu Eculizumab.

Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS)

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine geeigneten Daten vor (zur Begründung siehe Abschnitt I 3.2.1 der Dossierbewertung A24-94 [1]). Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Crovalimab im Vergleich zu Eculizumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs

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

Schwere UEs

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

Abbruch wegen UEs

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

Spezifische UEs

Typ-III-Hypersensitivitätsreaktion (UEs)

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

Reaktionen an der Injektionsstelle und Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion

Für die Endpunkte Reaktionen an der Injektionsstelle und Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion liegen jeweils keine geeigneten Daten vor (zur Begründung siehe Abschnitt I 3.2.1 der Dossierbewertung A24-94 [1]). Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Crovalimab im Vergleich zu Eculizumab, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit jeweils nicht belegt.

Infektionen (UEs)

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

2.1.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden folgende Subgruppenmerkmale betrachtet:

- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)
- Transfusionen mit Erythrozytenkonzentrat in den letzten 12 Monaten vor Randomisierung (ja vs. nein)

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

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

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

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

2.1.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [7].

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

2.1.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.1.2.3 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 5).

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zur Symptomatik

Für den nachfolgenden Endpunkt zur Symptomatik geht aus dem Dossier und der Stellungnahme des pU nicht hervor, ob dieser schwerwiegend / schwer oder nicht schwerwiegend / nicht schwer ist. Für diesen Endpunkt wird die Einordnung begründet.

Fatigue (erhoben mittels FACIT-Fatigue)

Der Gesamtscore des FACIT-Fatigue Fragebogen kann Werte von 0 bis 52 annehmen, wobei höhere Werte einen besseren Zustand oder eine bessere Funktionsfähigkeit bedeuten [8]. Ein Wert von 43,5 entspricht dabei dem Mittelwert der Allgemeinbevölkerung [9]. In der Studie COMMODORE 1 wiesen die Patientinnen und Patienten gemäß der Angabe in der Stellungnahme des pU zu Studienbeginn einen mittleren Wert von 39,5 auf und liegen somit vermutlich überwiegend nicht im Bereich einer schwerwiegenden Symptomatik. Daher wird der Endpunkt Fatigue (erhoben mittels FACIT-Fatigue) der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.

Tabelle 5: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Crovalimab vs. Eculizumab (Fragestellung 2: klinisch stabil, nach mindestens 6 Monaten Behandlung mit einem C5-Inhibitor) (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Crovalimab vs. Eculizumab Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Mortalität		
Gesamtmortalität	0 vs. 0 RR: – ^c	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Transfusionsvermeidung	79,5 vs. 81,0 RR: 0,98 [0,80; 1,21]; p = 0,913	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
MAVE	0 vs. 2,4 RR: 0,32 [0,01; 7,61]; p = 0,363	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Fatigue (FACIT-Fatigue – Verbesserung)	23,3 vs. 2,7 RR: 8,60 [1,16; 64,10]; RR: 0,12 [0,02; 0,86] ^d ; p = 0,008 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen Zusatznutzen, Ausmaß: gering
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS – Verbesserung)	25,6 vs. 18,9 RR: 1,35 [0,58; 3,13]; p = 0,591	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 5: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Crovalimab vs. Eculizumab (Fragestellung 2: klinisch stabil, nach mindestens 6 Monaten Behandlung mit einem C5-Inhibitor) (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Crovalimab vs. Eculizumab Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	keine geeigneten Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUEs	13,6 vs. 2,4 RR: 5,73 [0,72; 45,59]; p = 0,066	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere UEs	18,2 vs. 2,4 RR: 7,64 [0,998; 58,46]; RR: 0,13 [0,02; 1,002] ^d ; p = 0,018 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen höherer Schaden ^e , Ausmaß: gering ^f
Abbruch wegen UEs	0 vs. 0 RR: – ^c	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Typ-III- Hypersensitivitätsreaktion (UEs)	15,9 vs. 0 RR: – ^g p = 0,007	höherer / geringerer Schaden nicht belegt ^h
Reaktionen an der Injektionsstelle	keine geeigneten Daten	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion	keine geeigneten Daten	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Infektionen (UEs)	43,2 vs. 40,5 RR: 1,07 [0,65; 1,76]; p = 0,827	höherer / geringerer Schaden nicht belegt

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

Tabelle 5: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Crovalimab vs. Eculizumab (Fragestellung 2: klinisch stabil, nach mindestens 6 Monaten Behandlung mit einem C5-Inhibitor) (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Crovalimab vs. Eculizumab Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
FACIT-Fatigue: Functional Assessment of chronic Illness Therapy-Fatigue; KI: Konfidenzintervall; Klo: obere Grenze des Konfidenzintervalls; MAVE: schweres unerwünschtes vaskuläres Ereignis; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala		

2.1.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 6 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

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

Positive Effekte	Negative Effekte
nicht schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen ▪ Fatigue: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ▪ schwere UEs: Hinweis auf einen größeren Schaden – Ausmaß: gering
Es liegen keine geeigneten Daten zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie zu den spezifischen UEs Reaktionen an der Injektionsstelle und Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion vor. UE: unerwünschtes Ereignis	

In der Studie COMMODORE 1 zeigt sich zum einen ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für den Endpunkt Fatigue, zum anderen ein Hinweis auf einen größeren Schaden von geringem Ausmaß für den Endpunkt schwere UEs. Zusammenfassend ist für Patientinnen und Patienten mit PNH, die seit ≥ 6 Monaten einen C5-Inhibitor erhalten und klinisch stabil sind, ein Zusatznutzen von Crovalimab gegenüber Eculizumab nicht belegt. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

2.2 Zusammenfassung

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten korrigierten Daten ändern die Aussage zum Zusatznutzen von Crovalimab aus der Dossierbewertung A24-94 für Fragestellung 2 (klinisch stabil, nach mindestens 6 Monaten Behandlung mit einem C5-Inhibitor): Ein Zusatznutzen von Crovalimab gegenüber Eculizumab ist nicht belegt. Für

Fragstellung 1 (hohe Krankheitsaktivität) wurden keine neuen Daten vorgelegt, daher ergibt sich keine Änderung im Vergleich zur Dossierbewertung A24-94.

Die nachfolgende Tabelle 7 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Crovalimab unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A24-94 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 7: Crovalimab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU gemäß der Einschlusskriterien in Modul 4 A Abschnitt 4.2.2 **fett** markiert.

b. Es wird davon ausgegangen, dass vom vorgelegten Anwendungsgebiet nur behandlungsbedürftige Patientinnen und Patienten mit PNH und klinischen Symptomen einer Hämolyse umfasst sind. Patientinnen und Patienten mit begleitend auftretendem Knochenmarkversagen – auch im Rahmen einer aplastischen Anämie – werden hier nicht weiter betrachtet. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird ferner davon ausgegangen, dass eine allogene Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie mit Crovalimab nicht angezeigt ist. Zudem wird bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie davon ausgegangen, dass bei den Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapie mit Crovalimab keine Indikation zur Umstellung der Behandlung auf eine C3-Inhibition vorliegt.

c. In Bezug auf Patientinnen und Patienten, die trotz Behandlung mit einem C5-Inhibitor weiterhin symptomatisch sind, stellt die Fortführung einer unzureichenden Therapie bei bestehenden Optimierungsmöglichkeiten nicht die zweckmäßige Vergleichstherapie dar. Es wird davon ausgegangen, dass bei der Behandlung mit Eculizumab oder Ravulizumab bei Bedarf mögliche Dosisanpassungen in Form einer Anpassung des Dosisintervalls ausgeschöpft werden.

d. Es wird vorausgesetzt, dass sowohl im Interventions- als auch im Kontrollarm unterstützende Maßnahmen entsprechend dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse durchgeführt werden.

e. Daten aus randomisierten Studien liegen nur zu Patientinnen und Patienten im Alter von ≥ 18 Jahren vor. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren übertragen werden können.

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

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PNH: paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Crovalimab (paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: 16.12.2024]. URL: <https://doi.org/10.60584/A24-94>.
2. Roche Pharma. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 1900: Crovalimab (paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1127/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
3. Roche Pharma. Nachreichung von Unterlagen zur mündlichen Anhörung vom 27.01.2025. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1127/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
4. Roche Pharma. Crovalimab (Piasky); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2024 [Zugriff: 20.01.2025]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1127/#dossier>.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. Crovalimab: mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 2 SGB V - stenografisches Wortprotokoll [online]. 2025 [Zugriff: 03.02.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-1127/2025-01-27_Wortprotokoll_Crovalimab_D-1102.pdf.
6. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574. [https://doi.org/10.1016/0167-9473\(94\)90148-1](https://doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1).
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 02.09.2024]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.
8. Cella D, Eton DT, Lai JS et al. 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* 2002; 24(6): 547-561. [https://doi.org/10.1016/s0885-3924\(02\)00529-8](https://doi.org/10.1016/s0885-3924(02)00529-8).
9. Montan I, Lowe B, Cella D et al. General Population Norms for the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT)-Fatigue Scale. *Value Health* 2018; 21(11): 1313-1321. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2018.03.013>.

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

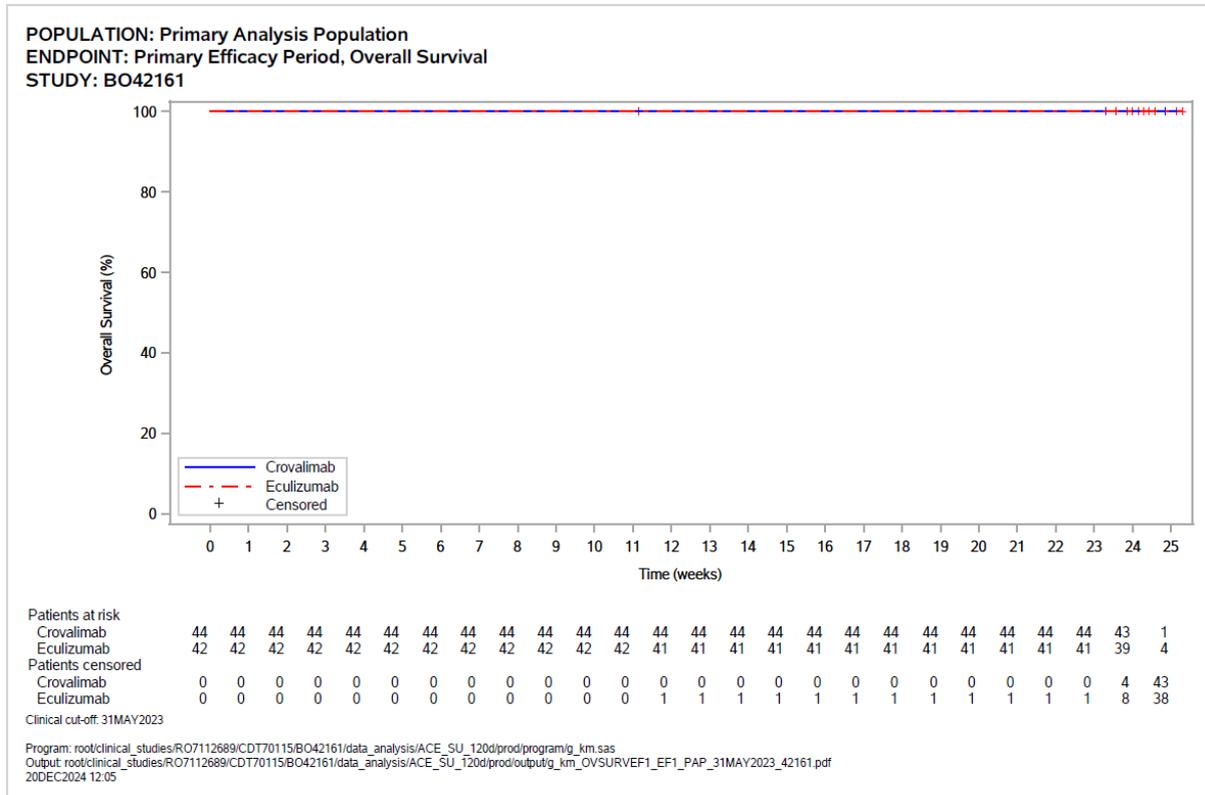


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben, Studie COMMODORE 1 (Fragestellung 2: klinisch stabil, nach mindestens 6 Monaten Behandlung mit einem C5-Inhibitor)

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

Tabelle 8: Ergebnisse (Morbidität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Crovalimab vs. Eculizumab (Fragestellung 2: klinisch stabil, nach mindestens 6 Monaten Behandlung mit einem C5-Inhibitor)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Crovalimab			Eculizumab			Crovalimab vs. Eculizumab MWD [95 %-KI] ^b ; p-Wert ^c SMD [95 %-KI]
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 25 MW ^b (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 25 MW ^b (SE)	
COMMODORE 1							
Morbidität							
Fatigue (FACIT-Fatigue – MMRM) ^d	k. A.	39,00 (10,30)	1,37 (1,20)	k. A.	40,14 (8,46)	–2,33 (1,28)	3,70 [0,32; 7,09]; 0,038 Hedges' g: 0,41 [–0,02; 0,84] ^e
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS – MMRM) ^f	k. A.	72,75 (21,71)	3,79 (2,67)	k. A.	72,76 (18,26)	1,79 (2,84)	2,00 [–5,55; 9,55]; 0,609
<p>a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die bei der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte zu Studienbeginn basieren auf Daten von 44 und 42 Patientinnen und Patienten.</p> <p>b. MMRM-Auswertung adjustiert bezüglich Visite, Wert zu Baseline und Interaktion zwischen Behandlung und Visite. Es ist unklar, ob der Effekt (MWD) den Unterschied in den Änderungen zu einem bestimmten Zeitpunkt (zu Woche 25) oder in den über den Studienverlauf gemittelten Änderungen darstellt.</p> <p>c. eigene Berechnung (t-Test)</p> <p>d. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik; positive Effekte (Intervention minus Vergleich) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Wertebereich der Skala: 0 bis 52 Punkte).</p> <p>e. eigene Berechnung, basierend auf MWD und KI aus der MMRM-Auswertung</p> <p>f. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik; positive Effekte (Intervention minus Vergleich) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Wertebereich der Skala: 0 bis 100 Punkte).</p> <p>FACIT: Functional Assessment of chronic Illness Therapy; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz; SE: Standardfehler; VAS: visuelle Analogskala</p>							

Anhang C Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs, SUEs und schwere UEs (Common-Technology-Criteria-for-adverse-Events[CTCAE]-Grad ≥ 3) Ereignisse für Systemorganklassen (SOCs) und bevorzugte Begriffe (PTs) gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

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

In der Studie COMMODORE 1 sind keine Abbrüche wegen UEs aufgetreten. Daher entfällt die Tabelle zu Abbrüchen wegen UEs.

Tabelle 9: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Crovalimab vs. Eculizumab
(Fragestellung 2: klinisch stabil, nach mindestens 6 Monaten Behandlung mit einem C5-Inhibitor)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Crovalimab N = 44	Eculizumab N = 42
SOC^b		
PT^b		
COMMODORE 1		
Gesamtrate UEs	35 (79,5)	28 (66,7)
Blood and lymphatic system disorders	5 (11,4)	1 (2,4)
Gastrointestinal disorders	9 (20,5)	5 (11,9)
General disorders and administration site conditions	12 (27,3)	6 (14,3)
Pyrexia	7 (15,9)	0 (0)
Hepatobiliary disorders	5 (11,4)	0 (0)
Immune system disorders	8 (18,2)	0 (0)
Type III immune complex mediated reaction	7 (15,9)	0 (0)
Infections and infestations	19 (43,2)	17 (40,5)
COVID-19	6 (13,6)	7 (16,7)
Injury, poisoning and procedural complications	11 (25,0)	4 (9,5)
Infusion related reaction	6 (13,6)	0 (0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	7 (15,9)	5 (11,9)
Nervous system disorders	5 (11,4)	3 (7,1)
Headache	5 (11,4)	1 (2,4)
Skin and subcutaneous tissue disorders	8 (18,2)	1 (2,4)
<p>a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei $\geq 10\%$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind. b. MedDRA-Version 25.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Anhang 4-G der Stellungnahme übernommen.</p> <p>COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 10: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Crovalimab vs. Eculizumab (Fragestellung 2: klinisch stabil, nach mindestens 6 Monaten Behandlung mit einem C5-Inhibitor)

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

Tabelle 11: Häufige schwere UEs (CTCAE ≥ 3)^a – RCT, direkter Vergleich: Crovalimab vs. Eculizumab (Fragestellung 2: klinisch stabil, nach mindestens 6 Monaten Behandlung mit einem C5-Inhibitor)

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